

Biološki učinki derivatov cimetne kisline

Biological effects of cinnamic acid derivatives

Matej Sova

Povzetek: Cimetna kislina in njeni derivati so naravno prisotne spojine, ki jih najdemo v sadju, zelenjavi, začimbah, čaju in vinu. Izkazujejo številne biološke učinke, med katerimi izstopajo antioksidativno, protivnetno, protimikrobno, protitumorno, antidiabetično in hepatoprotektivno delovanje. V članku predstavljamo glavne derivate cimetne kisline, njihove biološke učinke in potencialno uporabo pri preprečevanju in zdravljenju različnih bolezni.

Gljučne besede: cimetna kislina, biološki učinki, antioksidanti, protimikrobno delovanje, protitumorno delovanje

Abstract: Cinnamic acid and its derivatives are naturally occurring substances found in fruits, vegetables, spices, tea and wine. They exhibit a broad spectrum of biological activities, most notably antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor, antidiabetic and hepatoprotective activity. This article presents the main cinnamic acid derivatives, their biological effects and potential applicability in the prevention and treatment of various diseases.

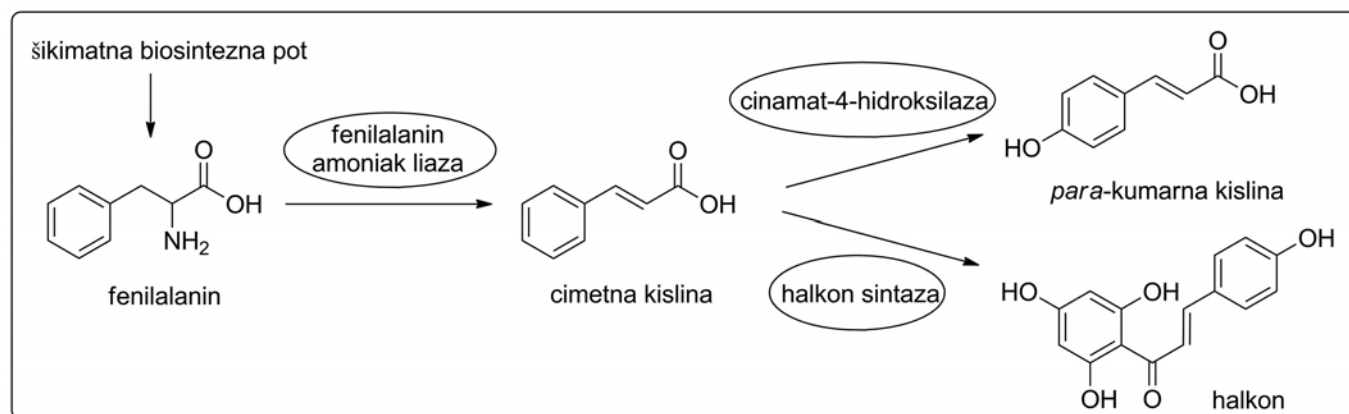
Keywords: cinnamic acid, biological effects, antioxidants, antimicrobial activity, antitumor activity

1 Uvod

Fenolne kisline, ki so zelo razširjene v rastlinskem svetu, lahko razdelimo na dva velika razreda: derivati benzojske kisline in derivati cimetne kisline (1). *Trans*-cimetna kislina oziroma *trans*-3-fenil-2-propenojska kislina in njeni derivati so v različnih koncentracijah v večini sadja in zelenjave, kjer so v glavnem prisotni kot estri z drugimi hidroksikislinami (na primer s kina kislino ali vinsko kislino) ali različnimi derivati sladkorjev (1–3). V prosti obliki so le v majhnih količinah predvsem zaradi svoje nizke polarnosti in slabe vodotopnosti. Med glavne derivate cimetne kisline prištevamo *para*-kumarno, kavno, ferulno in sinapinsko kislino, med estri

pa velja omeniti predvsem estre hidroksicimetnih kislin s kina kislino, ki sodijo med tako imenovane klorogenske kisline. Klorogenske kisline so množično zastopane v rastlinskem materialu, saj so v večjih količinah prisotne v kavi, zelenem in črnem čaju, sadju (jabolko, borovnice, češnje, grozdje) in zelenjavi (špinača, brokoli, brstični ohrovt, zelje, solata, krompir) (1–3).

Derivate cimetne kisline vsebujejo celične stene večine rastlin. Cimetna kislina se biosintetizira iz aminokisline fenilalanin in predstavlja ključni intermediat v šikimatni in fenilpropanoidni biosintezni poti (slika 1), hkrati pa je pomemben prekursor pri biosintezi flavonoidov in lignina (4, 5).



Slika 1: Biosinteza cimetne kisline in njenih najpomembnejših derivatov.

Figure 1: Biosynthesis of cinnamic acid and its most common derivatives.

Med naravnimi in tudi sintezni derivati cimetnih kislin najdemo predvsem estre, amide in hidrazide, za katere so ugotovili številne biološke učinke (6–9). Zaradi nizke toksičnosti in zdravju koristnih učinkov so derivati cimetne kisline postali predmet številnih raziskav tako v kozmetični industriji kot pri iskanju novih potencialnih učinkovin. Namen prispevka je predstaviti spekter farmakoloških učinkov pomembnejših derivatov cimetne kisline in njihovo potencialno uporabo pri preprečevanju in zdravljenju različnih bolezenskih stanj.

2 Nomenklatura

Glede na substitucijo na fenilnem obroču ločimo naslednje pomembne derivate cimetne kisline (preglednica 1): cimetna, *para*-kumarna, kavna, ferulna, izoferulna in sinapinska kislina (1–4).

Večina derivatov cimetne kisline je v obliki estrov – cinamatov, od katerih so v naravi najpomembnejše klorogenske kisline ter kaftarna in rožmarinska kislina (slika 2) (1).

3 Biološki učinki

Že za samo cimetno kislino so v različnih študijah ugotovili številne biološke učinke, med katerimi izstopajo predvsem antioksidativno, protibakterijsko, protivirusno in antimikotično (protiglivično) delovanje (6–8, 10–13). Derivati hidroksicimetnih kislin so znani po zelo močnem antioksidativnem in protivnetnem delovanju (8), pogosto pa imajo tudi protitumorno delovanje (9). Klorogenska in rožmarinska kislina sta prav tako spojini s številnimi biološkimi učinki (3, 8, 9, 14, 15). Na splošno pa

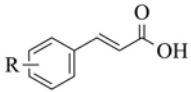
za različne derivate cimetnih kislin navajajo pozitivne učinke pri številnih obolenjih, ki so omenjena in podrobneje opisana pri posamezni skupini bioloških učinkov.

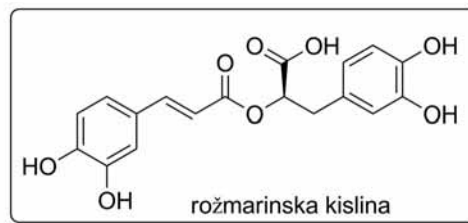
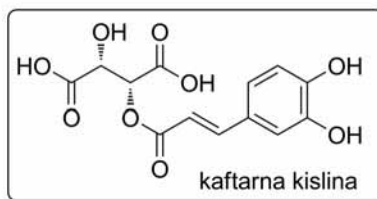
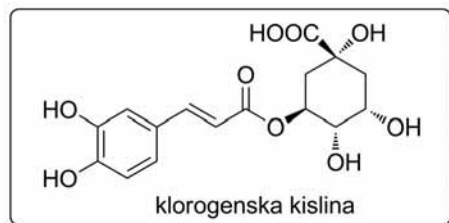
3.1 Antioksidativno delovanje

Najbolj pogosto se kot zelo dobri antioksidanti omenjajo predvsem hidroksicimetne kisline, ki so celo učinkovitejše kot njihovi hidroksibenzojski analogi (primerjava hidroksicimetna kislina – hidroksibenzojska kislina) (8, 16). Razloga za to sta dva: hidroksilna skupina, ki reagira z oksidanti (radikali) in tvori resonančno stabilizirani fenoksilni radikal, in prisotnost propenojske stranske verige, ki zaradi konjugirane dvojne vezi stabilizira nastali fenoksilni radikal (16). Kavna, ferulna in sinapinska kislina so zelo močni antioksidanti in so se v različnih študijah izkazale kot učinkoviti lovci reaktivnih kisikovih vrst, kot so hidroksilni, superoksidni in peroksidni radikal ter singletni kisik. Spojine z antioksidativnimi lastnostmi imajo zato pomembno vlogo pri omejevanju oksidativnega stresa, ki se danes obravnava kot glavni dejavnik pri razvoju kroničnih degenerativnih stanj, kot so različna rakava obolenja, srčno-žilne bolezni, hipertenzija, artritis in nevrodegenerativna stanja (8, 15). Vlogo raznih žitaric, sadja, zelenjave in pijač (npr. kave, čaja, rdečega vina) pri zmanjševanju tveganja za številne bolezni in ohranjanju zdravja pogosto pripisujejo ravno hidroksicinamatom, ki so v večjem deležu prisotni v omenjeni hrani in pijači. Dolgoverižni alkinilni derivati hidroksicinamatov pa zaradi antioksidativnih lastnosti, lipofilnosti in sposobnosti absorpcije UVB-svetlobe kažejo potencial za uporabo v kozmetiki, sončnih kremah in topikalnih formulacijah za zdravljenje eritema in ostalih kožnih bolezni (17).

Preglednica 1: Glavni derivati cimetne kisline.

Table 1: Main cinnamic acid derivatives.

Ime spojine	Kemijsko ime (IUPAC)	Strukturna formula (R)
		
cimetna kislina	<i>trans</i> -3-fenil-2-propenojska kislina = <i>trans</i> -fenilakrilna kislina	H
<i>p</i> -kumarna kislina	(<i>E</i>)-3-(4-hidroksifenil)-2-propenojska kislina	4-OH
kavna kislina	(<i>E</i>)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-propenojska kislina	3,4-diOH
ferulna kislina	(<i>E</i>)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)prop-2-enojska kislina	3-OCH ₃ -4-OH
izoferulna kislina	(<i>E</i>)-3-(3-hidroksi-4-metoksifenil)prop-2-enojska kislina	3-OH-4-OCH ₃
sinapinska kislina	(<i>E</i>)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil)prop-2-enojska kislina	4-OH-3,5-diOCH ₃



Slika 2: Pomembnejši derivati cimetne kisline (klorogenska, kaftarna in rožmarinska kislina).

Figure 2: Most common derivatives of cinnamic acid (chlorogenic, caffeoyl and rosmarinic acid).

Klorogenske kisline so prav tako dobro poznani antioksidanti, za katere predvidevajo številne pozitivne učinke pri zmanjšanju srčno-žilnih bolezni, sladkorni bolezni tipa 2 in Alzheimerjevi bolezni, kar pripisujejo njihovemu antioksidativnemu in protivnetnemu delovanju (15). Podobno delovanje pa se pripisuje tudi rožmarinski kislini (14).

3.2 Protivnetno delovanje

Številni derivati cimetine kisline so v različnih študijah kazali protivnetno delovanje. Že prej smo omenili klorogenske kisline, ki so znane po svojem antioksidativnem in protivnetnem delovanju (15). Naravni fenilpropani, med katere sodijo tudi bornilni estri kumarne, kavne in ferulne kisline, so se prav tako izkazali kot zelo učinkovite protivnetne spojine. Podobne lastnosti so ugotovili tudi za monoterpenoidne estre cimetine kisline (18).

Že nekaj časa je znano, da ima fenilni ester kavne kisline (angleška oznaka CAPE), ki je strukturni analog flavonoidov in aktivna sestavina propolisa, protivirusne, protivnetne in imunomodulatorne lastnosti. To je vodilo do sinteze številnih substituiranih derivatov tega estra, ki so v različnih študijah kazali obetajoče protivnetno delovanje (19).

S serijo alfa-substituiranih *para*-metilsulfonilcimetnih kislin, načrtovanih na osnovi strukture rofekoksiba (selektivni inhibitor ciklooksigenaze tipa 2-COX-2), so kitajski raziskovalci pripravili spojine s cimetnim fragmentom, ki so imele podobno močno protivnetno delovanje kot rofekoksib, a malo bolj izražene gastrointestinalne stranske učinke, ki pa so bili manj izraženi v primerjavi z antirevmatikom diklofenakom (20). Kitajski patent razkriva derivate cimetine kisline kot selektivne inhibitorje COX-2 (slika 3), ki so uporabni pri zdravljenju bolečine, vnetja ali revmatoidnega artritisa (21).

Ena tipičnih značilnosti vnetja so povišane vrednosti nevtrofilne elastaze v krvi. V *in vitro* študijah so kavna kislina, fukinolinska kislina in cimicifugne kisline (slika 3) zavirale delovanje nevtrofilne elastaze. Še posebej izrazito zaviranje elastaze je pokazala fukinolinska kislina, ki se je izkazala kot močno protivnetno sredstvo (22). Protivnetno delovanje pa ima tudi rožmarinska kislina na osnovi zaviranja lipo- in ciklooksigenaz (14).

3.3 Protibakterijsko delovanje

Že nekaj časa je znano, da ima cimena kislina protibakterijsko delovanje proti nekaterim patogenim bakterijam, vendar slaba vodotopnost

omejuje njeno uporabo (10, 11). Posledica tega je bila sinteza številnih derivatov cimetine kisline, predvsem v obliki estrov in amidov, ki imajo boljše fizikalno-kemijske lastnosti in še vedno obdržijo protibakterijsko delovanje (10). Med temi derivati je bil proti bakterijam *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* in *Escherichia coli* najučinkovitejši izobutilcinamat, ki predstavlja pomembno spojino pri nadaljnjem razvoju protimikrobnih učinkovin. Predpostavljajo, da izobutilcinamat zaradi svoje lipofilnosti interagira s tiolnimi skupinami proteinov (6, 10).

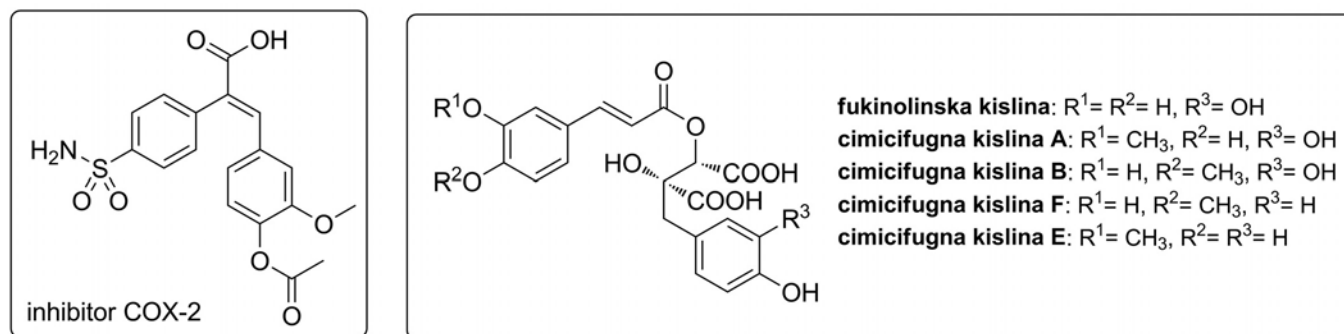
Z molekularno hibridizacijo med cimeno kislino in izoniazidom so dobili *N*-(3-fenilakrilil)hidrazide (slika 4), ki so bili učinkoviti proti mikobakterijam, zato predstavljajo začetno stopnjo pri razvoju novih zdravil proti tuberkulozi (23). Prav tako so tudi gvanilhidrazonski derivati (spojina na sliki 4) izkazovali protimikobakterijsko delovanje z minimalnimi inhibitorskimi koncentracijami (MIC) v mikromolarnem območju (6). Kljub obetavnim rezultatom pa se derivati cimetine kisline za zdaj še ne uporabljajo kot zdravila proti tuberkulozi; ena izmed glavnih omejitev, da bi te spojine prišle v klinično rabo, namreč predstavlja njihova toksičnost (6).

Protibakterijsko delovanje proti po Gramu pozitivnim in negativnim bakterijam so opazili tudi pri kumarni, ferulni, sinapični in rožmarinski kislini (14, 24); kavna kislina pa je bila celo učinkovita proti sporam bakterije *Clostridium botulinum* (25) in je imela tudi močno baktericidno delovanje proti povzročiteljici listerioze *Listeria monocytogenes* (26).

3.4 Protivirusno delovanje

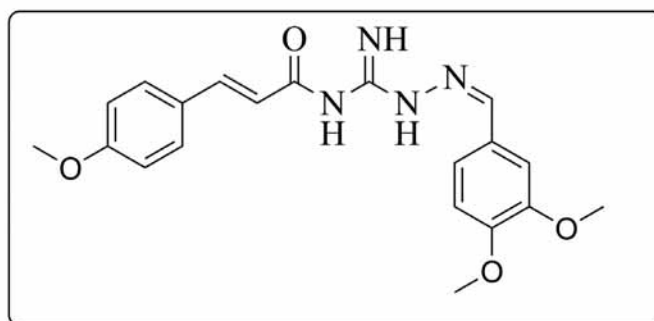
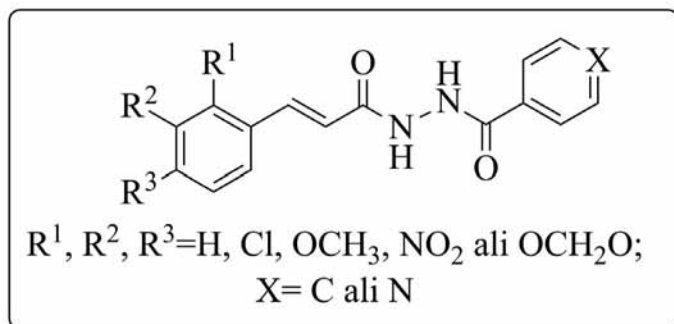
Cimena kislina zavira replikacijo konjskega herpes virusa 1 (EHV-1), vendar pa nima virucidne aktivnosti (12). Za učinkovitejšo se je izkazala rožmarinska kislina, ki bi jo lahko uporabljali pri terapiji infekcij z virusom *Herpes simplex* v obliki ekstraktov iz melise, ki je eden glavnih naravnih virov te kisline (14).

Fenetilni estri cimetine kisline so se izkazali kot močni inhibitorji HIV-1 integraze (27), ki je ključni encim pri replikaciji virusa HIV. Kot inhibitorje HIV-1 integraze pa je treba omeniti tudi derivate kavne kisline: L-cikorno kislino (slika 5), 3,5-dikafeoilkino kislino in 1-metoksioksaliil-3,5-dikafeoilkino kislino, ki so zavirale replikacijo HIV v tkivni kulturi pri koncentracijah 1–4 µg/mL (28). Ker je njihova toksična koncentracija vsaj 100-krat večja od koncentracije za protivirusno aktivnost, so ti derivati pomembni za razvoj novih zdravil pri zdravljenju aidsa.



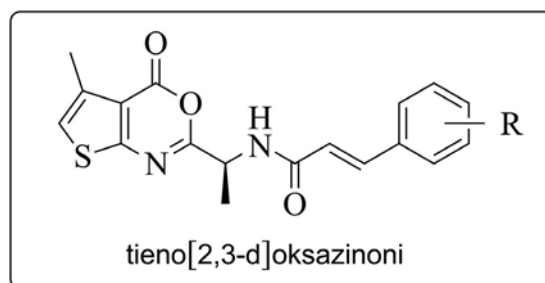
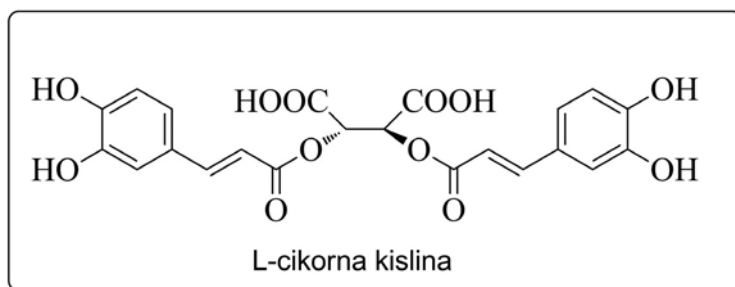
Slika 3: Selektivni inhibitor COX-2 in inhibitorji nevtrofilne elastaze kot potencialne protivnetne učinkovine.

Figure 3: Selective inhibitor of COX-2 and inhibitors of neutrophil elastase as potential anti-inflammatory agents.



Slika 4: Derivati cimetne kisline z antimikobakterijskim delovanjem.

Figure 4. Cinnamic acid derivatives with antimycobacterial activity.



Slika 5: Cikorna kislina in derivati tieno[2,3-d]oksazinonov kot spojine s protivirusnim delovanjem.

Figure 5: Chicoric acid and thieno[2,3-d]oxazinone derivatives as antiviral agents.

Med derivati cimetne kisline s protivirusnim delovanjem velja omeniti še derivate tieno[2,3-d]oksazinonov (slika 5), ki so v nanomolarnih koncentracijah izkazovali protivirusno delovanje proti virusu *Herpes simplex* tipa 2, virusu *Varicella zoster* (povzročitelj noric) in citomegalovirusu (29).

3.5 Protiglivično delovanje

Cimetna kislina je toksična tudi za nekatere glivice. Opisujejo njeno protiglivično delovanje proti *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus flavus* in *Malassezia ovalis*, kar omogoča njeno potencialno uporabo v kozmetičnih pripravkih (losjoni, šamponi) pri zdravljenju infekcij lasišča z *M. ovalis* (13, 30). Še močnejše protiglivično delovanje ima metilni ester cimetne kisline, ki je učinkovit tudi proti glivici *Candida albicans* (31). Tudi klorogenska kislina in *p*-kumarna kislina sta bili učinkoviti proti številnim patogenim glivicam, ki jih pogosto najdemo pri shranjevanju sadja in zelenjave (32).

Izmed številnih strukturnih analogov cimetne kisline je zelo obetavne rezultate dosegla (*E*)-3-(4-metoksi-3-(3-metilbut-2-enil)fenil)akrilna kislina, ki je zavirala rast glivic iz družine *Aspergillus* (patogene glivice, ki povzročajo bolezni pljuč ali infekcije ušesa) s podobno jakostjo kot antimikotik mikonazol, izkazovala pa je tudi nizko toksičnost pri ribah in dvoživkah, kar kaže na možnost razvoja netoksičnih protiglivičnih sredstev (6).

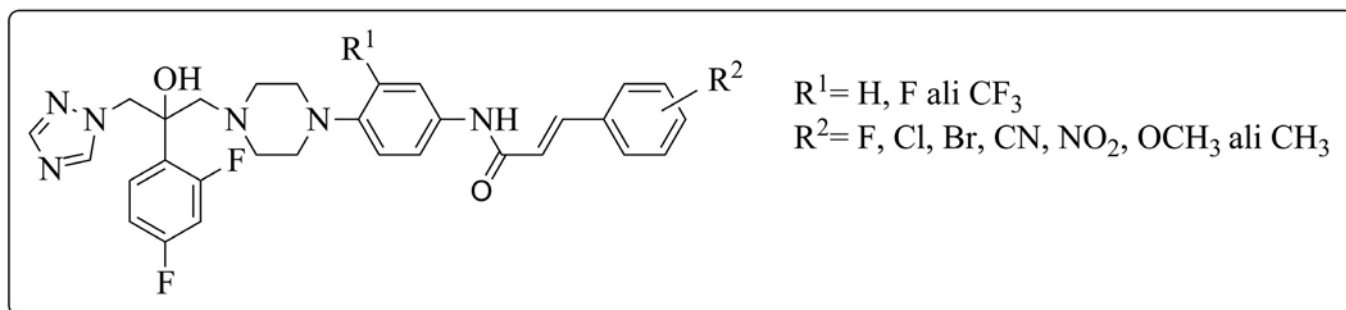
Derivati cimetne kisline s triazolnim obročem (slika 6) so bili aktivni proti osmim človeškim patogenim glivicam (33), zato predstavljajo pomembne spojine pri razvoju novih antimikotikov.

3.5 Protitumorno delovanje

Protitumorno delovanje cimetne kisline je poznano že kar nekaj časa, zlasti v tradicionalni kitajski medicini, saj cimetna kislina predstavlja eno izmed aktivnih sestavin ginsenga. Na rakavih celičnih linijah Caco-2 (celice humanega adenokarcinoma debelega črevesa) so ugotovili, da ima cimetna kislina antiproliferativno delovanje in zavira sintezo DNA v rastočih celicah (9). Pri cimetni kislini v koncentracijah 1–4,5 mM (9) so prav tako opazili *in vitro* zaviranje proliferacije celic pri glioblastomu, melanomu, raku prostate in pljuč.

Protitumorno delovanje je značilno tudi za kavno kislino in njene estre, predvsem fenetilni ester, ki je v študijah poleg antiproliferativnega delovanja značilno preprečeval metastaziranje preko delovanja na matrične proteaze, ki so ključni encimi pri metastazi tumorjev. Fenetilcinamat je inducirala tudi apoptozo celic pri levkemiji in vplival na zmanjševanje rasti tumorjev (9).

Poleg naravnih virov so sintetizirali številne estre, amide in hidrazide cimetnih kislin, ki so prav tako izkazovali obetavno protitumorno delovanje, saj so imeli citotoksično, citostatično, antiproliferativno,



Slika 6: Derivati cimetne kisline s triazolnim obročem s širokospektralnim protiglivičnim delovanjem.

Figure 6: Cinnamic acid derivatives with triazole ring having broad-spectrum antifungal activity.

antiangiogenetsko in antilevkemično delovanje, zavirali so številne encime (transglutaminazo, aminopeptidazo N, histon deacetilazo) in povzročali poškodbe DNA (9). Na podlagi teh dejstev lahko rečemo, da derivati cimetne kisline predstavljajo pomembne izhodiščne spojine pri razvoju novih učinkovin za zdravljenje rakavih obolenj.

3.6 Hepatoprotektivno delovanje

Hepatoprotektivni učinek spojin pogosto ugotavljajo na živalskih modelih, kjer spremljajo zmanjšanje akutne poškodbe poškodbe jetrnih celic, ki se pojavijo po aplikaciji tetraklorometana (CCl_4). Cimetna kislina je le zmerno preprečila poškodbe jeter podgan po intoksikaciji s CCl_4 . Boljše rezultate so dobili pri kavni kislini in *p*-kumarni kislini, pri kateri je prišlo do izboljšanja skoraj vseh označevalcev, ki kažejo na poškodbo jeter. Predvidevajo, da so hepatoprotektivne lastnosti kavne kisline in njenih derivatov posledica zaviranja aktivnosti 5-lipoksigenaze, antioksidativnega delovanja in sposobnosti lovljenja in odstranjevanja radikalov, ki povzročajo poškodbe celic (34). Pri *p*-metoksicimetni kislini in izoferulni kislini pa so opazili značilen hepatoprotektivni učinek, in sicer se je ob prisotnosti teh spojin kljub aplikaciji CCl_4 ohranila aktivnost glutationdisulfid reduktaze in glutation *S*-transferaze, prav tako pa ni prišlo do znižanja koncentracije glutationa in povečane tvorbe malonildialdehidov (produktov lipidne peroksidacije), ki je značilna za poškodbe jeter s CCl_4 (35).

Vsekakor pa so pred raziskovanjem hepatoprotektivnih učinkov derivatov cimetnih kislin na človeku potrebni dodatni eksperimenti, ki bodo ovrednotili farmakološke učinke na različnih modelih po inducirani poškodbi jeter (34).

3.7 Hipolipemično in hipoholesterolemično delovanje

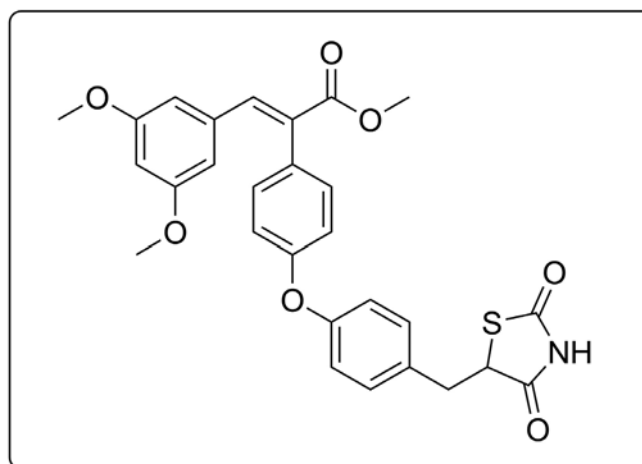
Povišani koncentraciji holesterola (hiperholesterolemija) in maščob oziroma trigliceridov (hiperlipidemija) v krvi sta dva izmed glavnih dejavnikov tveganja za bolezni srca in ožilja (36, 37). Sposobnost zniževanja koncentracije holesterola in trigliceridov v krvi so opazili tudi pri nekaterih derivatih cimetne kisline. Za cimetno kislino so ugotovili, da zniža aktivnost jetrne HMG-CoA reduktaze (inhibitorji tega encima se že uporabljajo za zniževanje koncentracije holesterola (38)) pri podganah, hranjenih s hrano, ki je vsebovala visoke koncentracije holesterola (36). Podobne rezultate so dobili tudi pri 3,4-dihidroksicinamatu, ki je značilno znižal plazemske koncentracije holesterola v primerjavi s kontrolno

skupino in skupino, ki je jemala lovastatin (37). 4-alkilamino- in 4-cikloalkilaminocimetne kisline so izkazovale hipolipemični in antiaterosklerotični učinek (7), hipoholesterolemično delovanje pa so našli tudi pri 4-(karboksimetoksi)cimetni kislini (39).

3.8 Antidiabetično delovanje

Izmed različno substituiranih cimetnih kislin sta *m*-hidroksi in *p*-metoksi (ferulna kislina) derivata značilno povečala sproščanje inzulina tako *in vitro* kot *in vivo*, prav tako pa sta obdržala aktivnost ob hkratni aplikaciji glibenklamida, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (6). Ferulna kislina je hkrati tudi nekompetitivni inhibitor α -glukozidaze (etilni ester pa kompetitivni), kar vodi do upočasnjene razgradnje ogljikovih hidratov v črvesju in posledično znižanja koncentracije glukoze v krvi (40).

Tiazolidindioni kot učinkovine izboljšajo občutljivost perifernih tkiv na inzulin preko agonističnega delovanja na peroksisom proliferator aktivirajoči receptor tipa γ (PPAR γ) (41). Podobno delovanje so ugotovili tudi za 2,4-tiazolidindionske derivate alfa-fenil substituiranih cimetnih kislin (slika 7). Spojina na sliki je imela zmerno agonistično delovanje na PPAR γ in močan učinek zniževanja koncentracije glukoze v živalskih



Slika 7: 2,4-Tiazolidindionski derivat cimetne kisline z izrazitim antidiabetičnim delovanjem.

Figure 7: 2,4-Thiazolidinedione derivative of cinnamic acid with strong antidiabetic activity.

modelih s sladkorno boleznijo tipa 2. Na podlagi farmakokinetičnih študij so ugotovili, da je ta spojina predzdravilo in da ima tudi njen metabolit podobno delovanje. Ta spojina je vsekakor zelo zanimiva za razvoj novih antiadiabetičnih učinkovin.

Antiadiabetično delovanje so na testnih podganah opazili tudi pri kavni kislini, ki je zniževala plazemsko koncentracijo glukoze predvsem zaradi povečanja privzema glukoze v tkiva (42), in pri klorogenski kislini, ki je zavirala delovanje jetrne glukoza-6-fosfataze in stimulirala izločanje inzulina (43). Povečano izločanje inzulina in večji privzem glukoze v mišične celice so zaznali tudi pri cikorni kislini (spojina na sliki 5) (44).

3.9 Ostali biološki učinki in uporaba v kozmetologiji

Derivati cimetne kisline so znani po zelo širokem spektru bioloških učinkov (6–9). Poleg zgoraj omenjenih učinkov imajo še antimalarijsko (6), antikoagulatívno (7), antialergijsko (45), cerebroprotektivno (45), antihipertenzívno (39), antifibrotično (46) in anksiolitično delovanje (6).

Za zdaj pa se derivati cimetne kisline množično uporabljajo v kozmetični industriji, saj so sestavina številnih šamponov, dišav, dekorativne kozmetike, toaletnih mil, najdemo pa jih tudi v raznih hišnih čistilih in detergentih (6, 7, 47). V kozmetologiji se uporabljajo predvsem različni estri cimetne kisline, od katerih so najpogostejši metil-, etil- in benzilcinamat (47, 48).

4 Sklep

Cimetna kislina in njeni derivati so naravno prisotne spojine, pri katerih so odkrili različne biološke učinke. To je vodilo do izolacije in/ali sinteze številnih derivatov, ki so izkazovali antioksidativno, protivnetno, protimikrobno, protitumorno, antiadiabetično, hepatoprotektivno in hipolipemično delovanje. Zaradi omenjenih učinkov imajo te spojine velik potencial za uporabo pri preprečevanju določenih bolezni in razvoju novih učinkovin.

5 Literatura

- Lafay S, Gil-Izquierdo A. Bioavailability of phenolic acids. *Phytochem Rev* 2008; 7: 301–311.
- Clifford NM. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 1999; 79(3): 362–372.
- Clifford NM. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *J Sci Food Agric* 2000; 80(7): 1033–1043.
- Lavrenčič A, Stibilj V. Derivati cimetne kisline in lignin: vsebnost, struktura in lastnosti. *Zb. Biotehniške fak. Univ. v Ljubljani. Kmetijstvo. Zootehnika* 1999; 74(1): 19–35.
- Edreva A. The importance of non-photosynthetic pigments and cinnamic acid derivatives in photoprotection. *Agric Ecosyst Environ* 2005; 106: 135–146.
- Sharma P. Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. *J Chem Pharm Res* 2011; 3(2): 403–423.
- Simonyan AV. Activity of cinnamic acid derivatives and new methods of their synthesis (a review). *Khim Farm Zh* 1993; 27(2): 21–22.
- Shahidi F, Chandrasekara A. Hydroxycinnamates and their in vitro and in vivo antioxidant activities. *Phytochem Rev* 2010; 9: 147–170.
- De P, Baltas M, Bedos-Beval F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents-A review. *Curr Med Chem* 2011; 18: 1672–1703.
- Narasimhan B, Belsare D, Pharande D, Mourya V, Dhake A. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur J Med Chem* 2004; 39(10): 827–834.
- Truong VT, Boyer RR, McKinney JM, O'Keefe SF, Williams RC. Effects of alpha-cyclodextrin-cinnamic acid inclusion complexes on population of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enteric* in fruit juices. *J Food Prot* 2010; 73(1): 92–96.
- Gravina HD, Tafuri NF, Silva Júnior A, Fietto JLR, Oliveira TT, Diaz MAN, Almeida MR. In vitro assessment of the antiviral potential of trans-cinnamic acid, quercetin and morin against equid herpesvirus 1. *Res Vet Sci* 2011; 91(3): 158–162.
- Kim JH, Campbell BC, Mahoney NE, Chan KL, Molyneux RJ. Identification of phenolics for control of *Aspergillus flavus* using *Saccharomyces cerevisiae* in a model target-gene bioassay. *J Agric Food Chem* 2004; 52(26): 7814–7821.
- Petersen M, Simmonds MSJ. Rosmarinic acid. *Phytochemistry* 2003; 62: 121–125.
- Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, Lafay S. Chlorogenic acids from green coffee extract are high bioavailable in humans. *J Nutr* 2008; 138: 2309–2315.
- Natella F, Nardini M, Di Felice M, Scaccini C. Benzoic and cinnamic acid derivatives as antioxidants: structure-activity relation. *J Agric Food Chem* 1999; 47(4): 1453–1459.
- Menezes JCMDS, Kamat SP, Cavaleiro JAS, Gaspar A, Garrido J, Borges F. Synthesis and antioxidant activity of long chain alkyl hydroxycinnamates. *Eur J Med Chem* 2011; 46(2): 773–777.
- Godoy ME, Rotelli A, Pelzer L, Tonn CE. Antiinflammatory activity of cinnamic acid esters. *Molecules* 2000; 5: 547–548.
- Bose JS, Gangan V. Cinnamic acid, vanillic acid, and benzofuran compounds as chemotherapeutic agents against inflammation and cancer. 2008; WO 200806246.
- Ao G, Zhang Y, Ji H, Deng G, Wu Y, Peng S. Synthesis and anti-inflammatory activity of alpha-substituted p-methylsulfonylcinnamic acids. *J China Pharm Univ (Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao)* 2002; 33: 460–465.
- Mao J, Wang W, Ran X, Tian J, Zhang P. Preparation of cinnamic acid derivatives as COX-2 selective inhibitors. CN 2008-10238549.
- Löser B, Kruse SO, Melzig MF, Nahrstedt A. Inhibition of neutrophil elastase activity by cinnamic acid derivatives from *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med* 2000; 66: 751–753.
- Carvalho SA, da Silva EF, de Souza MVN, Lourenco MCS, Vicente FR. Synthesis and antimycobacterial evaluation of new trans-cinnamic acid hydrazide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18(2): 538–541.
- Barber MS, McConnell VS, DeCaux BS. Antimicrobial intermediates of the general phenylpropanoid and lignin specific pathways. *Phytochemistry* 2000; 54: 53–56.
- Bowles BL, Miller AJ. Caffeic acid activity against *Clostridium botulinum* spores. *J Food Sci* 1994; 59(4): 905–908.
- Acero-Ortega C, Dorantes-Alvarez L, Hernandez-Sanchez H, Gutierrez-Lopez G, Aparicio G, Jaramillo-Flores ME. Evaluation of phenylpropanoids in ten *Capsicum annum* L. varieties and their inhibitory effects on *Listeria monocytogenes* Murray, Webb and Swann Scott A. *Food Sci Tech Int* 2005; 11(1): 5–10.
- Burke TR Jr, Fesen MR, Mazumder A, Wang J, Carothers AM, Grunberger D, Driscoll J, Kohn K, Pommier Y. Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase. *J Med Chem* 1995; 38: 4171–4178.
- Robinson WE Jr, Reinecke MG, Abdel-Malek S, Jia Q, Chow SA. Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93(13): 6326–6331.
- Jarvest RL, Pinto IL, Ashman SM, Dabrowski CE, Fernandez AV, Jennings LJ, Lavery P, Tew DG. Inhibition of herpes proteases and antiviral activity of 2-substituted thieno[2,3-d]oxazinones. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9(3): 443–448.
- Baroni A, De Rosa R, De Rosa A, Donnarumma G, Catalanotti P. New Strategies in dandruff treatment: growth control of *Malassezia ovalis*. *Dermatology* 2000; 201: 332–336.
- Ali NAM, Rahmani M, Shaari K., Ali AM, Cheng Lian GE. Antimicrobial activity of *Cinnamomum impressicostatum* and *C. pubescens* and bioassay-guided isolation of bioactive (E)-methyl cinnamate. *J Biol Sci* 2010; 10(2): 101–106.
- Lattanzio V, Lattanzio VMT, Cardinali A. Role of phenolics in the resistance mechanisms of plants against fungal pathogens and insects. In: Imperato, F. *Phytochemistry: Advances in research*. Research Signpost: Kerala, India, 2006: 23–67.

33. Chai X, Zhang J, Cao Y, Zou Y, Wu Q, Zhang D, Jiang Y, Sun Q. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21(2): 686–689.
34. Perez-Alvarez V, Bobadilla RA, Muriel P. Structure-hepatoprotective activity relationship of 3,4-dihydroxycinnamic acid (caffeic acid) derivatives. *J Appl Toxicol* 2001; 21: 527–531.
35. Lee EJ, Kim SR, Kim J, Kim YC. Hepatoprotective phenylpropanoids from *Scrophularia buergeriana* roots against CCl_4 -induced toxicity: Action mechanism and structure-activity relationship. *Planta Med* 2002; 68: 407–411.
36. Lee M-K et al. Hypocholesterolemic and antioxidant properties of 3-(4-hydroxyl)propanoic acid derivatives in high-cholesterol fed rats. *Chem Biol Interact* 2007; 170: 9–19.
37. Lee J-S et al. Lipid-lowering and antioxidative activities of 3,4-di(OH)-cinnamate and 3,4-di(OH)-hydrocinnamate in cholesterol-fed rats. *Clin Chim Acta* 2001; 314: 221–229.
38. Farmer JA. Aggressive lipid therapy in the statin era. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41(2): 71–94.
39. Guzhva NN, Kazakov AL, Simonyan AV, Kompantsev VA, Luk'yanchikov MS, Drogovoz SM, Ivashev MN. 4-(carboxymethoxy)cinnamic acid possessing hypotension activity. 1991; SU 1446712.
40. Adisakwattana S, Sookkongwaree K, Roengsumran S, Petsom A, Ngamrojnavanich N, Chavasiri W, Deesamer S, Yibchok-anun S. Structure-activity relationships of trans-cinnamic acid derivatives on alpha-glucosidase inhibition. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 2893–2896.
41. Neogi et al. Synthesis and structure-activity relationship studies of cinnamic acid-based novel thiazolidinedione antihyperglycemic agents. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 4059–4067.
42. Hsu FL, Chen YC, Cheng JT. Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats. *Planta Med* 2000; 66: 228–230.
43. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Schindler PW, Burger HJ, Hemmerle H, Schubert G, Below P, Herling AW. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys* 1997; 339(2): 315–322.
44. Tusch D, Lajoix AD, Hosy E, Azay-Milhau J, Ferrare K, Jahannault C, Cros G, Petit P. Chicoric acid, a new compound able to enhance insulin release and glucose uptake. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377(1): 131–135.
45. Simonyan AV, Oganessian ET, Gushin IS, Gaevyi MD, Saraf AS, Kupko EN, Voitenko VG. Aminobenzoic acid derivatives of cinnamic acid displaying antiallergic and cerebroprotective activity. 1991; SU 1566684.
46. Zammit SC, Cox AJ, Gow RM, Zhang Y, Gilbert RE, Krum H, Kelly DJ, Williams SJ. Evaluation and optimization of antifibrotic activity of cinnamoyl anthranilates. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19(24): 7003–7006.
47. Bhatia SP, Wellington GA, Cocchiara J, Lalko J, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on benzyl cinnamate. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: S40–S48.
48. RIFM Expert Panel, Belsito D, Bickers D, Bruze M, Calow P, Greim H, Hanifin JM, Rogers AE, Saurat JH, Sipes IG, Tagami H. A toxicologic and dermatologic assessment of related esters and alcohols of cinnamic acid and cinnamyl alcohol when used as fragrance ingredients. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: S1–S23.