

## Стереоконтролируемые внутримолекулярные превращения (-)- $\alpha$ сантонина

А.Н. Искандеров<sup>1</sup>, П. Войтишек<sup>2</sup>,  
С.К. Жокижанова<sup>3</sup>, А.А. Джаденова<sup>1</sup>,  
Н. Мерхатулы<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Карагандинский университет имени Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан

<sup>2</sup>Карлов университет, Прага, Чешская Республика

<sup>3</sup>Агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Нур-Султан, Казахстан  
\*E-mail: dr.amantay@ya.ru

Химические превращения эвдесмановых сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов, приводящие к новым биологически активным соединениям, стали важным направлением в медицинской химии. В этой статье рассматриваются стереоконтролируемые внутримолекулярные превращения сесквитерпенового  $\gamma$ -лактона эвдесмановой структуры (-)- $\alpha$  сантонина – перспективного природного соединения, характеризующийся широким спектром биологической активности. Показано, что стереоселективный синтез новых практически значимых *cis*-конденсированных кето-эвдесмановых эфиров и этилированных производных сантонина проводили при комнатной температуре в атмосфере аргона реакцией  $\alpha$ -сантонина с метиловым и этиловым спиртами, и алкилгалогенидами в присутствии основания  $\text{Me}_3\text{CONa}$ -DMF. Выявлено, что в условиях реакции первоначальная стадия образования карбаниона сантонина инициирует последующие стадии внутримолекулярных электрофильных перегруппировок с образованием енолят – иона, который в дальнейшем стереоселективно взаимодействует с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Показано, что синтез  $\text{C}_4$ - $\alpha$ -этил-сантонина с конфигурацией шестичленных циклов в виде искаженного кресло-кресло может служить подтверждением предполагаемого механизма образования практически ценных 6-кето-эвдесмановых эфиров. В этой статье строение и пространственная структура синтезированных соединений установлено с применением современных физико-химических и спектроскопических (<sup>1</sup>H ЯМР, 2D ЯМР COSY, NOESY, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ) методов исследования.

**Ключевые слова:** сесквитерпеновый  $\gamma$ -лактон; эвдесманолит;  $\alpha$ -сантонин; основание; кето-эвдесмановый эфир; стереоселективность; электрофильные перегруппировки; внутримолекулярные превращения.

## (-)- $\alpha$ Сантониннің стереобақыланған молекулаішілік түрленуі

А.Н. Искандеров<sup>1</sup>, П. Войтишек<sup>2</sup>,  
С.К. Жокижанова<sup>3</sup>, А.А. Джаденова<sup>1</sup>,  
Н. Мерхатулы<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, Қарағанды, Қазақстан

<sup>2</sup>Карлов университеті, Прага, Чех Республикасы

<sup>3</sup>С. Сейфуллин атындағы Агротехникалық университеті, Нур-Сұлтан, Қазақстан  
\*E-mail: dr.amantay@ya.ru

Жаңа биологиялық белсенді қосылыстарға әкелетін эвдесманды сесквитерпенді  $\gamma$ -лактондарының химиялық түрленуі медициналық химияның маңызды бағытына айналды. Бұл мақалада биологиялық белсенділіктің кең спектрмен сипатталатын перспективалы табиғи қосылыс - эвдесман құрылымды сесквитерпенді  $\gamma$ -лактон (-)- $\alpha$  сантониннің стереобақыланған молекулаішілік түрленуі қарастырылады.  $\text{Me}_3\text{CONa}$ -DMF негіздің қатысында  $\alpha$ -сантониннің метил және этил спирттері және алкилгалогенидтермен реакциясы арқылы аргон атмосферасы мен бөлме температурасында *cis*-конденсацияланған кето-эвдесмандық күрделі эфирлер мен сантониннің этилденген туындыларының стереоселективті синтезінің жүргізілуі көрсетілді. Реакция жағдайында сантонин карбанионының бастапқы түзілу сатысы енолят – ион түзілуімен молекулаішілік электрофильді қайта-топтасудың келесі кезеңдерін бастайтыны анықталды, бұл одан әрі нуклеофильді және электрофильді реагенттермен стереоселективті әсерлеседі. Алты мүшелі сақиналардың бұрмаланған кресло-кресло түріндегі конфигурациясы бар  $\text{C}_4$ - $\alpha$ -этил-сантониннің синтезі практикалық құнды 6-кето-эвдесман эфирлер түзілуінің ұсынылған механизмінің дәлелі бола алатындығы көрсетілді. Бұл мақалада синтезделген қосылыстардың құрылысы және кеңістіктік құрылымы заманауи физико-химиялық және спектроскопиялық (<sup>1</sup>H ЯМР, 2D ЯМР COSY, NOESY, масс-спектрометрия және рентгенқұрылымдық талдау) зерттеу әдістерінің көмегімен анықталды.

**Түйін сөздер:** сесквитерпенді  $\gamma$ -лактон; эвдесманолит;  $\alpha$ -сантонин; негіз; кето-эвдесманды эфир; стереоселективтілік; электрофильді қайта топтасу; молекулаішілік түрленулер.

## Stereocontrolled intramolecular transformations of (-)- $\alpha$ santonin

A.N. Iskanderov<sup>1</sup>, P. Voitishek<sup>2</sup>,  
S.K. Zhokizhanova<sup>3</sup>, A.A. Dzhadenova<sup>1</sup>,  
N. Merkhatusuly<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Karaganda Buketov University, Karaganda, Kazakhstan

<sup>2</sup>Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>Seifullin Agrotechnical University, Nur-Sultan, Kazakhstan  
\*E-mail: dr.amantay@ya.ru

Chemical transformations of eudesmane sesquiterpene  $\gamma$ -lactones, leading to new biologically active compounds, have become an important direction in medicinal chemistry. This article discusses the stereoscopic intramolecular transformations of the sesquiterpene  $\gamma$ -lactone of the eudesmanic structure (-)- $\alpha$  santonin, a perspective natural compound characterized by a wide spectrum of biological activity. Stereoselective synthesis of new practically significant *cis*-condensed keto-eudesmane esters and ethylated santonin derivatives was carried out at room temperature in an argon atmosphere by the reaction of  $\alpha$ -santonin with methyl and ethyl alcohols and alkyl halides in the presence of the  $\text{Me}_3\text{CONa}$ -DMF base. It was revealed that, under the reaction conditions, the initial stage of santonin carbanion formation initiates subsequent stages of intramolecular electrophilic rearrangements with the formation of an enolate ion, which further interacts stereoselectively with nucleophilic and electrophilic reagents. It was shown that the synthesis of  $\text{C}_4$ - $\alpha$ -ethyl-santonin with a six-membered ring configuration in the form of a distorted chair-chair can serve as a confirmation of the proposed mechanism of formation of practically valuable 6-keto-eudesmane ethers. In this article, the structure and spatial structure of the synthesized compounds is established using modern physicochemical and spectroscopic (<sup>1</sup>H NMR, 2D COZY NMR, NOESY, mass-spectrometry and X-ray structural analysis) research methods.

**Keywords:** sesquiterpene  $\gamma$ -lactone; eudesmanolide;  $\alpha$ -santonin; base; keto-eudesmane ether; stereoselectivity; electrophilic rearrangements; intramolecular transformations.



## Стереоконтролируемые внутримолекулярные превращения (-)- $\alpha$ сантонина

А.Н. Искандеров<sup>1</sup> , П. Войтишек<sup>2</sup> , С.К. Жокижанова<sup>3</sup> ,  
А.А. Джаденова<sup>1</sup> , Н. Мерхатулы<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Карагандинский университет имени Е.А. Букетова, ул. Университетская 28, Караганда 100024, Казахстан

<sup>2</sup>Карлов университет, Ovocný trh 5, 116 36 Прага 1, Чешская Республика

<sup>3</sup>Агротехнический университет им. С. Сейфуллина, пр. Женис 62, Нур-Султан 010000, Казахстан

\*E-mail: [dr.amantay@ya.ru](mailto:dr.amantay@ya.ru)

### 1. Введение

Химические трансформации растительных метаболитов, в частности эвдесмановых сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов (эвдесманолидов), приводящие к новым биологически активным производным, стали важным направлением в органической и медицинской химии [1-4].

В связи с этим, несомненный интерес представляет изучение стереоконтролируемых внутримолекулярных превращений эвдесманолида (-)- $\alpha$  сантонина.

$\alpha$ -Сантонин (1) является бесцветным кристаллическим веществом состава  $C_{15}H_{18}O_3$  с температурой плавления 171-173°C (из спирта) и удельным вращением  $[\alpha]_D^{20} -178^\circ$  (с 0,2; метанол). Он выделен из более чем 20 видов полыни (*Artemisia* L.), является характерным компонентом широко распространенных в Казахстане видов полыни (*Art. gracilescens* Krasch. et Jlijin., *Art. pauciflora* Web., *Art. fragrans* Willd., *Art. saissanica* Filat., *Art. schrenkiana* Ledeb., *Art. nitrosa* Web. ex. Stechm) и коммерчески доступным. По типу углеродного скелета  $\alpha$ -сантонин относится к *транс*-эвдесманолидам, где шестичленные циклы основного углеродного скелета сочленены в *транс*-положении и имеют устойчивую конформацию в форме кресла. Пространственное расположение ангулярной метильной группы при  $C_{10}$  и изопропильной группы лактонного кольца при  $C_7$  имеют одинаковую  $\beta$ -ориентацию. По характеру сочленения лактонного кольца  $\alpha$ -сантонин принадлежит к нелинейным эвдесманолидам с насыщенным *транс*- $\gamma$ -лактонным циклом в 6, 12-положении.  $\alpha$ -Сантонин обладает широким спектром биологической активности, в том числе антимицробной, антиоксидантной, противоопухолевой, фунгицидной, рострегулирующей, и мембранотропной активностью [5-10].

### 2. Эксперимент

ИК спектры регистрировали на спектрометре Avatar - 360 (США) в таблетках с KBr. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР регистрировали на приборе Jeol ECA-500 (Япония) (рабочая частота 500.15 МГц), растворитель – CDCl<sub>3</sub>. Масс-спектры записывали на приборе Agilent 5975C Inert MSD, соединенный с газовым хроматографом Agilent 7890A (США) (колонка HP-5 5% Phenyl Methyl Siloxan 325 C: 30 м x 250 мкм x 0,25 м; газ-носитель - гелий, нагрев от 60 до 300°C, режим сканирования значений *m/z* в диапазоне от 5 до 1000 а.е.м.). Рентгеноструктурный анализ проводился на четырехкружном автоматическом дифрактометре Nonius Карра CCD (Германия), ( $Mo_{\alpha}$ ,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ , графитовый монохроматор), при температуре 150 К. Удельное вращение определяли на цифровом поляриметре MCP-100 (Австрия), температуру плавления – на приборе М-560 (Швейцария). Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки Sorbfil ПТСХ-АФ-УФ, элюент – гексан-этилацетат (3:2), проявляли насыщенным раствором KMnO<sub>4</sub>. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки L 40/60  $\mu$  компании Merck.

CDCl<sub>3</sub> (99,8%), ДМФА (99,5%), трет-бутиловый спирт (99,5%) и  $\alpha$ -сантонин (99,7%) компании Aldrich использовали без дополнительной очистки.

#### 2.1 Синтез эвдесмановых эфиров (4) и (5)

К раствору *трет*-бутилата натрия в ДМФА (приготовленному из 0,03 г металлического натрия и 1 мл трет-бутанола и 1,5 мл ДМФА) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0,2 г (0,8 ммоль) сантонин (1). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 мин, затем прибавляли

0,15 мл MeOH или EtOH и выдерживали еще в течение 40 мин. Затем спирт отгоняли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате, промывали водой (3 x 10 мл), сушили  $MgSO_4$ . Растворитель выпаривали в вакууме, остаток (0,3 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат, 4:1).

**2.1.1 Метил 2-[(2S, 4aR, 8R, 8aR) - 1,7-диоксо-1,2,3,4,4a,7,8,8a - октагидронафталин - 2 -ил]пропаноат(метил-10β(CH<sub>3</sub>),5β(H), 4β(CH<sub>3</sub>)-6-кето-эвдесмановый эфир) (4)**

Выход 0,39 г (70%). Бесцветное маслообразное вещество,  $R_f$  0,67 (гексан – этилацетат, 3:2),  $[\alpha]_D^{20}$ -106° (с 0,05;  $CHCl_3$ ). ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1730 (C=O), 1710 (C=O), 1630 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500,15 МГц,  $CDCl_3$ , δ, м.д., J/Гц): 5,94 (1H, д, J=10,0, H-1), 6,58 (1H, д, J=10,0, H-2), 1,26 (3H, д, J=6,0, CH<sub>3</sub>-13), 1,06 (3H, с, CH<sub>3</sub>-14), 1,05 (3H, д, J=6,6, CH<sub>3</sub>-15), 4,10 (3H, с, CH<sub>3</sub>-16). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 278 (M<sup>+</sup>, 40,4).

**2.1.2 Этил 2-[(2S, 4aR, 8R, 8aR) - 1,7-диоксо-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин - 2 -ил]пропаноат (этил-10β(CH<sub>3</sub>),5β(H), 4β(CH<sub>3</sub>)-6-кето-эвдесмановый эфир) (5)**

Выход 0,44 г (76%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 94-96°С,  $R_f$  0,65 (гексан – этилацетат, 3:2),  $[\alpha]_D^{18}$ -90° (с 0,05;  $CHCl_3$ ). ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1732 (C=O), 1710 (C=O), 1630 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500,15 МГц,  $CDCl_3$ , δ, м.д., J/Гц): 5,94 (1H, д, J=10,0, H-1), 6,58 (1H, д, J=10,0, H-2), 1,18 (3H, д, J=7,1, CH<sub>3</sub>-13), 1,06 (3H, с, CH<sub>3</sub>-14), 1,05 (3H, д, J=6,6, CH<sub>3</sub>-15), 4,20 (2H, м, H-16', H-16»), 1,27 (3H, т, J=7,2, CH<sub>3</sub>-17). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 292 (M<sup>+</sup>, 41).

**2.2 Синтез 4α(Et)-3-кето-эвдесм-1(2),5(6)-диен-6,12-олида (7)**

К раствору *трет*-бутилата натрия в ДМФА (приготовленному из 0,06 г металлического натрия и 1,5 мл трет-бутанола и 2 мл ДМФА) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0,4 г (1,6 ммоль) сантонины (1). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 5-7 мин, затем прибавляли 0,12 мл (1,62 ммоль) EtBr, выдерживали еще в течение 50 мин. Затем спирт отгоняли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате, промывали водой (3 x 10 мл), сушили  $MgSO_4$ . Растворитель выпаривали в вакууме, остаток (0,46 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат, 4:1).

Выход 0,22 г (50%), бесцветные кристаллы, т.пл. 105-106°С,  $R_f$  0,60 (гексан-этилацетат, 3:2),  $[\alpha]_D^{20}$ -43° (с 0,003;  $CHCl_3$ ). ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1710 (C=O), 1778 (C=O), 1635 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц,  $CDCl_3$ , δ, м.д, J/Гц): 6,08 (1H, д, J=9,8, H-1), 6,58 (1H, д, J=9,8, H-2), 1,42 (3H, с, CH<sub>3</sub>-4), 1,06 (3H, с, CH<sub>3</sub>-10), 1,15 (3H, д, J=6,87, CH<sub>3</sub>-11), 1,53 (2H, к, J=5,5, J=7,52, CH<sub>2</sub>-16), 0,65 (3H, т, J=7,52, CH<sub>3</sub>-17). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 274 (M<sup>+</sup>, 45,2).

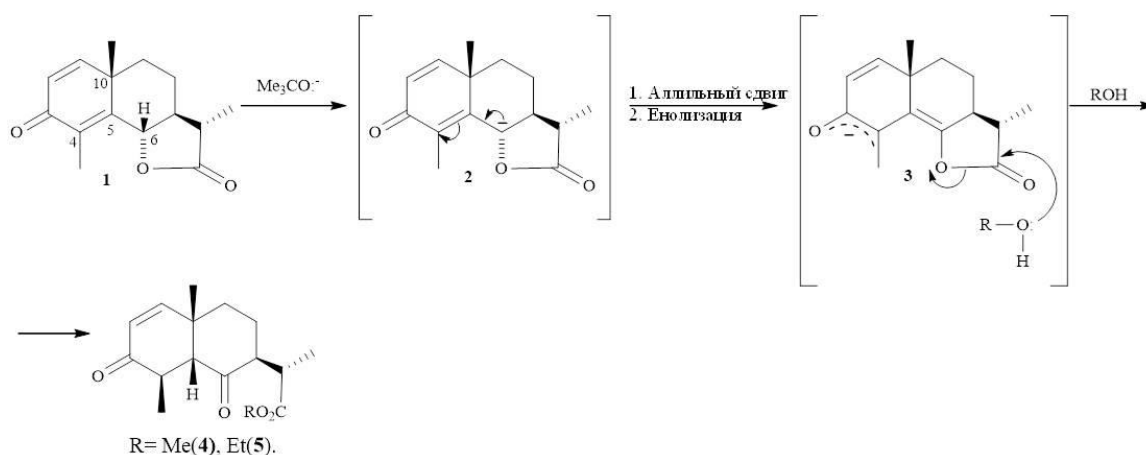
### 3. Результаты и обсуждение

В этой статье мы сообщаем о результатах исследования внутримолекулярных превращений (-)-α-сантонины (1) в основании  $Me_3CONa$ -ДМФА.

Так, реакция эвдесманоида (1) с основанием  $Me_3CONa$ -ДМФА и последующее взаимодействие с метанолом и этанолом стереоселективно приводят к образованию новых *цис*-конденсированных 10β(CH<sub>3</sub>), 5β(H), 4β(CH<sub>3</sub>)-6-кето-эвдесмановых метиловых (4) и этиловых (5) эфиров, с выходами 80 и 82 % соответственно (рисунок 1).

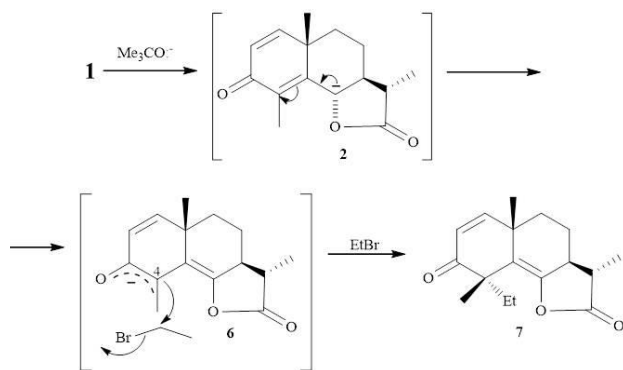
Как видно из схемы (рисунок 1), в условиях реакции α-сантонины (1) первоначальная стадия образования аниона (2) инициирует последующие стадии стереоконтролируемых внутримолекулярных электрофильных перегруппировок с образованием енолятиона (3), который в дальнейшем подвергается нуклеофильной атаке спиртом, приводя в результате к *цис*-конденсированным эвдесмановым эфирам (4) и (5).

В дальнейшем, мы изучили реакцию алкилирования (-)-α-сантонины (1) в условиях енолизации в основании. Так,



**Рисунок 1** – Синтез *цис*-конденсированных - 6-кето-эвдесмановых эфиров (4) и (5)

реакция эвдесманоида (1) с основанием  $\text{Me}_3\text{CO}^-$ -ДМФА и последующее взаимодействие с бромэтаном стереоселективно приводит к новому  $\text{C}_4$ -алкилированному производному сантонины, т.е. к 4 $\alpha$ (Et)-3-кето-транс-эвдесм-1(2),5(6)-диен-6,12-олиду (7), с выходом 60% (рисунок 2). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР представлен на рисунке 3.



1 – аллильный сдвиг, 2 – енолизация

Рисунок 2 – Синтез  $\text{C}_4$ -алкилированного сантонины (7)

Пространственная структура эвдесманоида (7) определена методом рентгеноструктурного анализа. Общий вид представлен на рисунке 4. Как видно из рисунка, в строении молекулы (7) циклы являются *транс*-сочлененными ( $\text{CH}_3$ -10,  $\beta$ -ориентирована), этильная группа при  $\text{C}_4$  имеет  $\alpha$ -конфигурацию. Конфигурация шестичленных циклов характеризуется как искаженное кресло-кресло.

Учитывая строение и стереохимию полученного  $\text{C}_4$ -этил-эвдесманоида (7) его образование можно представить схемой, как показано на рисунке 2. Вероятно, в условиях реакции соединения (1) первоначальная стадия образования аниона (2) инициирует последующие стадии внутримолекулярных электрофильных перегруппировок с образованием енолят – иона (6), который в дальнейшем стереоселективно взаимодействует с бромэтаном, приводя в результате к  $\text{C}_4$ - $\alpha$ -этил-эвдесманолиду (7) с двойной связью при  $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$ .

Таким образом, в условиях реакции первоначальная стадия образования карбаниона сантонины (1) инициирует последующие стадии внутримолекулярных электрофильных перегруппировок с образованием енолят – иона, который в дальнейшем стереоселективно

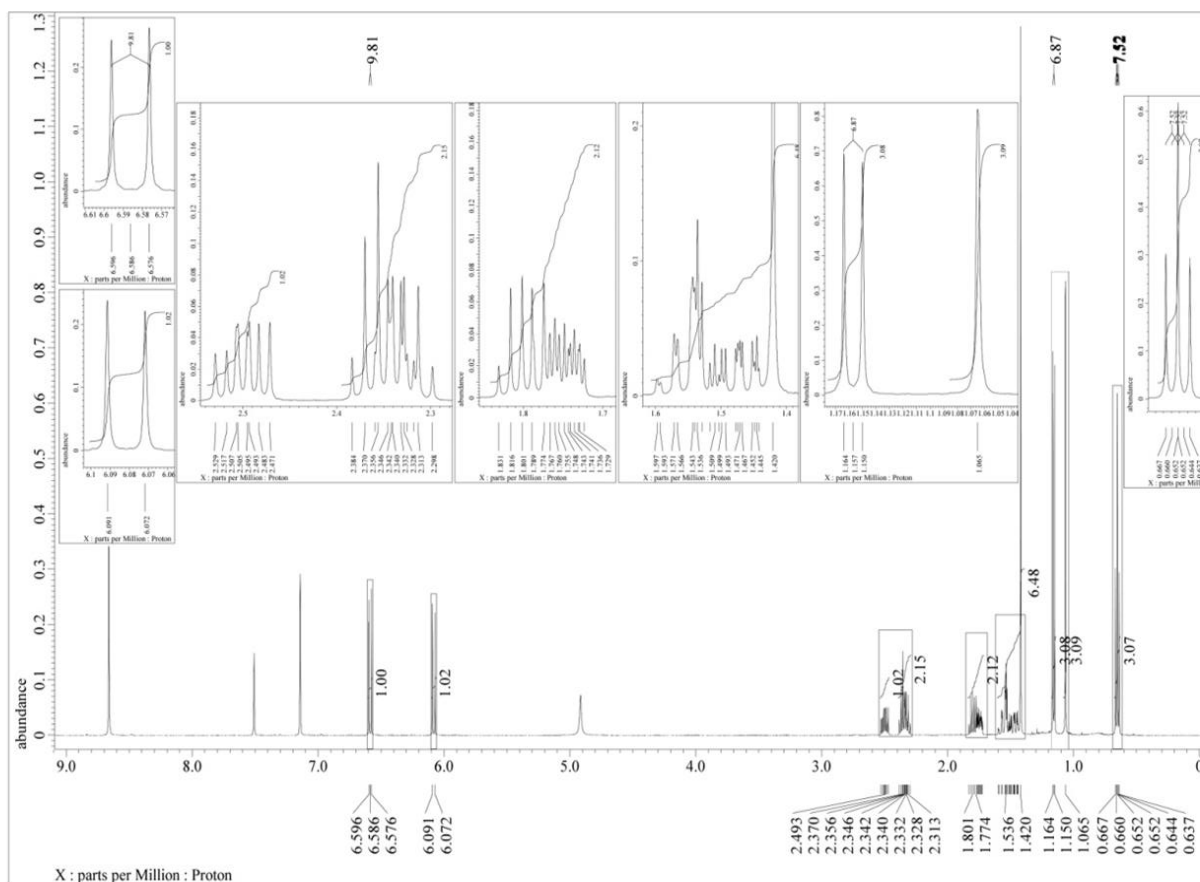
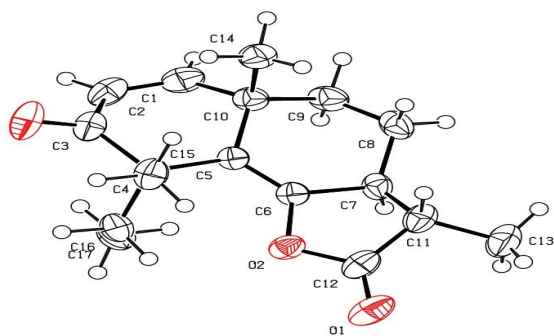


Рисунок 3 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{C}_4$ - $\alpha$ -этил-эвдесманоида (7)



**Рисунок 4** – Пространственная структура  $C_4$ -этил-эвдесманоида (7)

взаимодействует с нуклеофильными и электрофильными реагентами, приводя в результате к новым и практически значимым эвдесмановым соединениям (4), (5) и (7).

#### 4. Заключение

Изучены стереоконтролируемые внутримолекулярные превращения (-)- $\alpha$ -сантонина в присутствии эквимольного количества сильного основания  $Me_3CONa$

ДМФА. Установлено, что в условиях реакции первоначальная стадия образования карбаниона инициирует последующие стадии внутримолекулярных электрофильных перегруппировок с образованием енолят – иона, который в дальнейшем стереоселективно взаимодействует с метиловым и этиловым спиртами, а также бромистым этилом, приводя в результате к циклоконденсированным 6-кето-эвдесмановым эфирам и  $C_4$ - $\alpha$ -этилированному сантонину. Показано, что синтез  $C_4$ - $\alpha$ -этил-сантонина может служить подтверждением предполагаемого механизма образования практически ценных 6-кето-эвдесмановых эфиров. Строение и пространственная структура синтезированных соединений установлено методами  $^1H$  ЯМР, 2D ЯМР (COSY, NOESY), масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

#### Благодарности

Спектральные исследования (спектры ЯМР и ИК-спектры) выполнены с использованием оборудования Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» (г. Караганда, Казахстан), рентгеноструктурный анализ выполнен с применением оборудования Карлова Университета (г. Прага, Чехия).

#### Литература

- 1 Merkhately N., Zhokizhanova S.K., Balmagambetova L.T., Adekenov S.M. Oximation of  $\alpha$ -santonin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol.43, Is.1. – P.150-151.
- 2 Merkhately N., Abeuova S.B., Iskanderov A.N., Omarova A.T., Toktarova L.N. Stereoselective transformations of (-)- $\alpha$ -santonin in the course of alkaline transesterification // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol.51, Is.1. – P.1664-1665.
- 3 Barrero A.F., Rosales A., Cuerva J.M., Oltra J.E. Unified synthesis of eudesmanolides, combining biomimetic strategies with homogeneous catalysis and free-radical chemistry // Organic Letters. – 2003. – Vol.5, Is.11. – P.1935-1938.
- 4 Seaman F.C. Sesquiterpene lactones as taxonomic characters in the Asteraceae // The Botanical Review. – 1982. – V.48, Is.2. – P.121-595.
- 5 Wang J., Su S., Zhang S., Zhai S., Sheng R., Wu W., Guo R. Structure-activity relationship and synthetic methodologies of  $\alpha$ -santonin derivatives with diverse bioactivities: A mini-review // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol.175. – P.215-233.
- 6 Li Sh., Ding J., Li Sh. Three eudesmanolide  $\delta$ -lactones of *Wedelia trilobata* // Phytochemistry Letters. – 2018. – Vol.24. – P.102-104.
- 7 Romanucci V., Fabio G., Marino C., Davinelli S., Scapagnini G., Zarelli A. Evaluation of new strategies to reduce the total content of  $\alpha$ -solanine and  $\alpha$ -chaconine in potatoes // Phytochemistry Letters. – 2018. – Vol.23. – P.116-119.
- 8 Sun L., Wang Zh., Wang Y., Xu J., He X. Anti-proliferative and anti-neuroinflammatory eudesmanolides from *Wedelia (Sphagneticola trilobata) (L.) Pruski* // Fitoterapia. – 2020. – Vol.142. – P.104-452.
- 9 Sakipova Z., Giorno T., Bekezhanova T., Wong N., Shukirbekova A., Fernandes P., Boylan F. Pharmacological evaluation of *Artemisia cina* crude CO<sub>2</sub> subcritical extract after the removal of santonin by means of high speed countercurrent chromatography // Molecules. – 2020. – Vol.25. – P.2728-2733.
- 10 Liu X., Li H., Wang Sh., Zhang J., Liu D. Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship // Chinese Herbal Medicines. – 2021. – Vol.13. – P.167-176.

#### References

- 1 Merkhately N, Zhokizhanova SK, Balmagambetova LT, Adekenov SM (2007) Russ J Org Chem 43(1):150-151. <https://doi.org/10.1134/S1070428007010204>

- 2 Merkhataly N, Abeuova SB, Iskanderov AN, Omarova AT, Toktarova LN (2015) *Rus J Org Chem* 51(1):1664-1665. <https://doi.org/10.1134/S1070428015110251>
- 3 Barrero AF, Rosales A, Cuerva JM, Oltra JE (2003) *Org Lett* 5(11):1935-1938. <https://doi.org/10.1021/ol034510k>
- 4 Seaman FC (1982) *Botanical Rev* 48(2):121-595. <https://doi.org/10.1007/bf02919190>
- 5 Wang J, Su S, Zhang S, Zhai S, Sheng R, Wu W, Guo R (2019) *Eur J Med Chem* 175:215-233. <https://doi.org/10.1016/j.ej-mech.2019.04.066>
- 6 Li Sh, Ding J, Li Sh (2018) *Phytochem Lett* 24:102-104. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2017.11.022>
- 7 Romanucci V, Fabio G, Marino C, Davinelli S, Scapagnini G, Zarrelli A. (2018) *Phytochem Lett* 23:116-119. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2017.11.024>
- 8 Sun L, Wang Zh, Wang Y, Xu J, He X (2020) *Fitoterapia* 142:104-452. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104452>
- 9 Sakipova Z, Giorno T, Bekezhanova T, Wong N, Shukirbekova A, Fernandes P, Boylan F (2020) *Molecules* 25:2728-2733. <https://doi.org/10.3390/molecules25122728>
- 10 Liu X, Li H, Wang Sh, Zhang J, Liu D (2021) *Chinese Herb Medicines* 13:167-176. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2020.11.005>