

## ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *DICTAMNUS DASYCARPUS* (RUTACEAE)

© 2022 г. Л. М. Беленовская<sup>1</sup>, Н. В. Битюкова<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: NBityukova@binran.ru

Поступила в редакцию 14.03.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 06.10.2022 г.

Предлагаемая статья является обзором литературных данных о результатах химических и фармакологических исследований *Dictamnus dasycarpus* Turcz. и его вторичных метаболитов, таких как терпеноиды, лимонноиды, кумарины, флавоноиды и алкалоиды, а также фенольные соединения. Для соединений, впервые выделенных за последние десять лет (2012–2022 гг.), приведены структурные формулы. Рассматриваются различные аспекты биологической активности растения и его компонентов.

**Ключевые слова:** *Dictamnus dasycarpus*, Rutaceae, терпеноиды, лимонноиды, кумарины, фенольные соединения, биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0033994622040033

*Dictamnus dasycarpus* Turcz. (ясенец мохнато-плодный) – многолетнее травянистое растение семейства Rutaceae, 35–80 см высотой, с непарноперистыми листьями и сиреневыми цветками, собранными в кистевидные соцветия. Произрастает в светлых лесах, по опушкам и среди кустарников, на каменистых склонах оврагов и на суходольных лугах. На территории России встречается в Восточной Сибири, Приамурье и Приморском крае [1<sup>1</sup>], за пределами России – в Восточной Монголии, Маньчжурии, Корее и Северном Китае. Настои и отвары из коры корня *D. dasycarpus* издавна используются в корейской и китайской народной медицине. В Китае и Корее проводятся активные исследования с целью подтвердить известные и выявить новые виды биологической активности, в результате которых выделено и идентифицировано более 200 соединений, включая алкалоиды и их гликозиды, лимонноиды, сесквитерпены, кумарины, флавоноиды, стероиды, а также фенилпропаноиды. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлен широкий спектр биологической активности экстрактов и соединений *D. dasycarpus*, включая противовоспалительную, противомикробную, антигельминтную, инсектицидную и цитотоксическую активность, а также нейропротекторное, антитромбоцитарное и сосудорасширяющее дей-

ствие [2<sup>2</sup>–4]. В литературе есть указания как на гепатопротективные свойства *D. dasycarpus*, так и на случаи поражения печени при лечении им пациентов [5–7]. Поскольку традиционно в лечебных целях используется кора корня *D. dasycarpus* (Cortex Dictamni), большинство работ посвящено изучению именно этой части растения, однако есть сведения о наличии биологической активности и у экстракта его листьев [8].

Обзор составлен по литературе, доступной в сети интернет, с использованием баз данных PubMed, Scopus, Google Scholar и др. Преимущественно анализировали данные, опубликованные в течение последних десяти лет (2012–2022 гг.)

### КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ *DICTAMNUS DASYCARPUS* ТЕРПЕНОИДЫ

#### Моно-и сесквитерпеноиды

Ранние химические исследования *Dictamnus dasycarpus* были посвящены терпеноидам. В корнях растения был обнаружен новый бикарбоциклический сесквитерпеноид триноргвайанового типа, названный диктамнолом [9] (рис. 1а). Изучение состава коры корней привело к обнаруже-

<sup>1</sup> Введенский А. И. 1949. Сем. Rutaceae – В кн.: Флора СССР. Т. XIV. М.-Л., с. 229.

<sup>2</sup> Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. 2010. Т. 3. Семейства Fabaceae–Ariaceae. СПб.; М. 602 с.

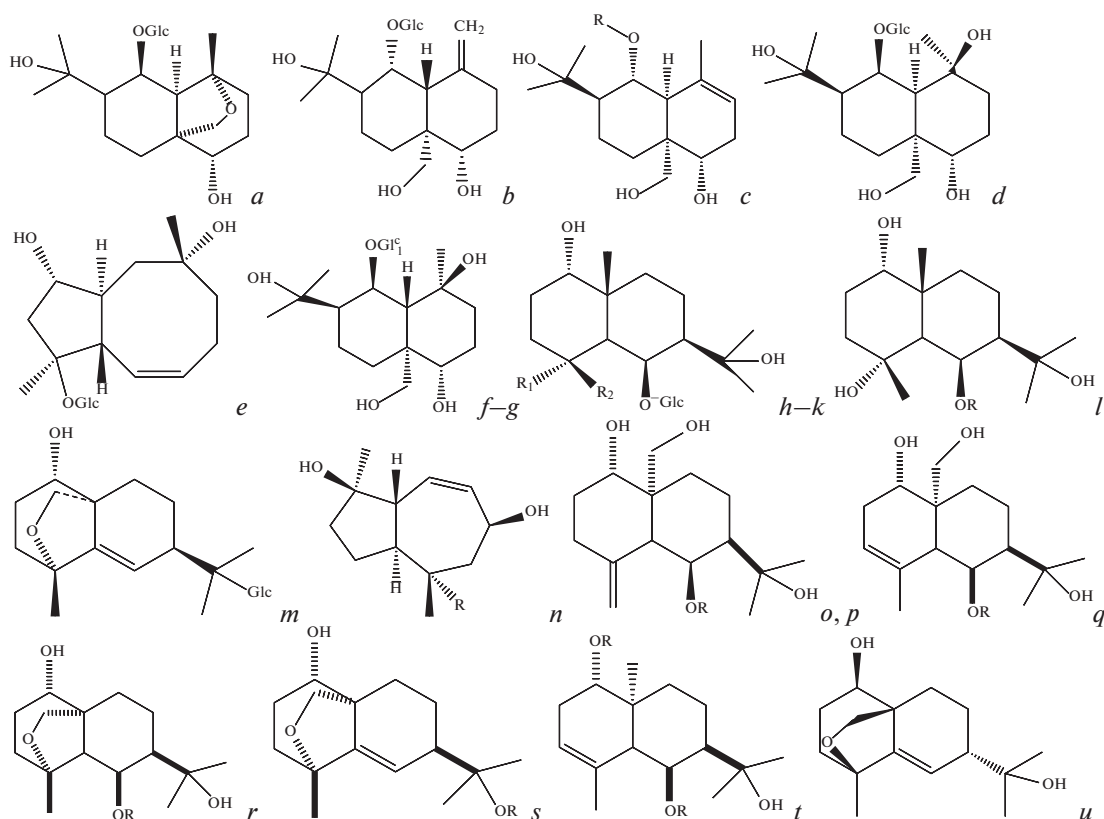


Рис. 1. Новые терпеноиды, выделенные из *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – диктамнозид А; *b* – диктамнозид В; *c* – диктамнозид С; *d* – диктамнозид D; *e* – диктамнозид E; *f* – диктамнозид F; *g* – диктамнозид G; *h* – диктамнозид H ( $R_1 R_2 = \text{CH}_2$ ;  $R_3 = \text{CH}_3$ ;  $R_4 = \beta\text{-D-Glc}$ ); *i* – диктамнозид I ( $R_1 = \text{OH}$ ;  $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ ); *j* – диктамнозид J ( $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{OH}$ ); *k* – диктамнозид K ( $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{OH}$ ); *l* – диктамнозид L ( $R = -\beta\text{-D-Glc-(6 > 1)-}\alpha\text{-D-Glc}$ ); *m* – диктамнозид M; *n* – диктамнозид N ( $R = O\text{-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *o* – диктамэйдесмозид A<sub>1</sub> ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 > 3)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *p* – диктамэйдесмозид A<sub>2</sub> ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 4)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *q* – диктамэйдесмозид B ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 6)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *r* – диктамэйдесмозид C ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 4)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *s* – диктамэйдесмозид D ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 6)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *t* – диктамэйдесмозид E ( $R = -\beta\text{-D-Glc-6-O-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *u* – диктамнадиол.

Fig. 1. New terpenoids isolated from *Dictamnus dasycarpus*.

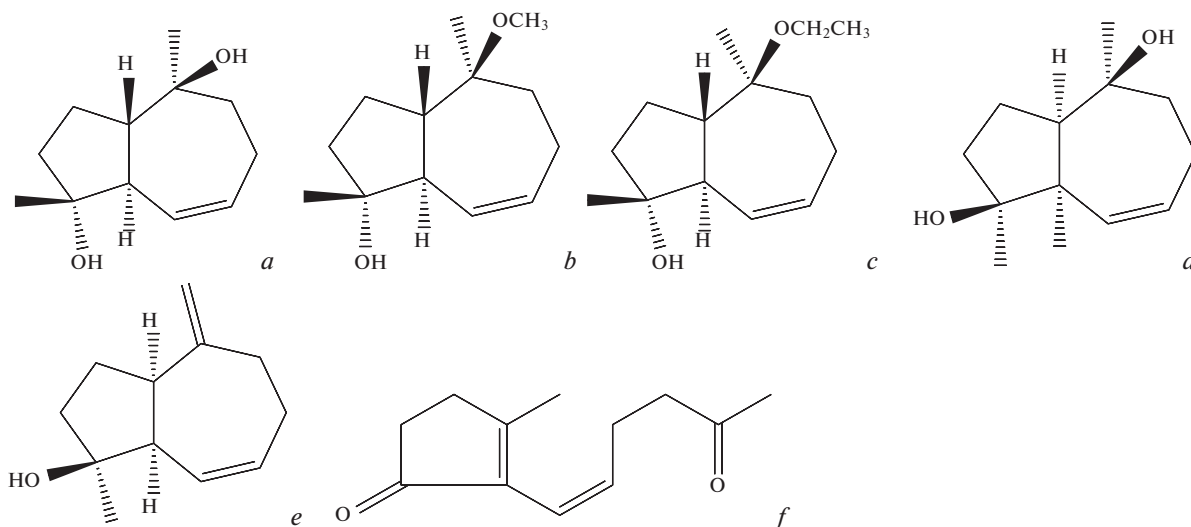
*a* – dictamnocide A; *b* – dictamnocide B; *c* – dictamnocide C; *d* – dictamnocide D; *e* – dictamnocide E; *f* – dictamnocide F; *g* – dictamnocide G; *h* – dictamnocide H ( $R_1 R_2 = \text{CH}_2$ ;  $R_3 = \text{CH}_3$ ;  $R_4 = \beta\text{-D-Glc}$ ); *i* – dictamnocide I ( $R_1 = \text{OH}$ ;  $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ ); *j* – dictamnocide J ( $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{OH}$ ); *k* – dictamnocide K ( $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{OH}$ ); *l* – dictamnocide L ( $R = -\beta\text{-D-Glc-(6 > 1)-}\alpha\text{-D-Glc}$ ); *m* – dictamnocide M; *n* – dictamnocide N ( $R = O\text{-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *o* – dictameudesmnocide A<sub>1</sub> ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 > 3)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *p* – dictameudesmnocide A<sub>2</sub> ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 4)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *q* – dictameudesmnocide B ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 6)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *r* – dictameudesmnocide C ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 4)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *s* – dictameudesmnocide D ( $R = -\alpha\text{-D-Glc-(1 \rightarrow 6)-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *t* – dictameudesmnocide E ( $R = -\beta\text{-D-Glc-6-O-}\beta\text{-D-Glc}$ ); *u* – dictamnadiol.

нию ряда новых сесквитерпеновых гликозидов эйдесманового типа, названных диктамнозидами А–D, а также гликозида триноргвайянского типа – диктамнозида E [10]. Дальнейшие химические исследования корней также привели к установлению наличия в них новых сесквитерпеновых дигликозидов – диктамнозидов F и G, ряда новых гликозидов эйдесманового типа структуры, названных диктамнозидами H–M, а также нового гликозида триноргвайянского типа – диктамнозида N [11, 12] (рис. 1a–t).

Изучение компонентного состава эфирного масла, полученного из коры корней *Dictamnus dasycarpus* методом газо-жидкостной хроматографии, привело к установлению наличия в нем известных моно- и сесквитерпеноидов, идентифи-

цированных как  $\alpha$ -пинен,  $\beta$ -пинен,  $\alpha$ -мирцен,  $\beta$ -фелландрен,  $\beta$ -маалиен, (–)- $\alpha$ -гурьюнен, 2-ацетил-2-карен,  $\beta$ -маалиен, *n*-цимол, линалоол, терпинен-4-ол,  $\alpha$ -терпинеол,  $\beta$ -элемен, каларен,  $\alpha$ -элеомол,  $\beta$ -элеомол, (E)-кариофиллен, транс-кариофиллен, 9-эпи-(E)-кариофиллен, транс-кадина-1(6),4-диен, гвайазулен,  $\alpha$ -эйдесмол, 10-эпи- $\gamma$ -эйдесмол, патчулол, (Z,Z)-фарнезол, 8*S*,13-цедрандиол, L-криптон. Кроме того, в составе масла был обнаружен 8-эпидиктамнол и сесквитерпеновые лактоны – гейгерин, прегейгерин, изогейгерин С и (E)- $\beta$ -дамасценон [13, 14].

Химическое исследование коры корней привело к выделению и установлению структуры нового сесквитерпеноида эйдесманового типа, названного диктамнадиолом (рис. 1t) [15]. Химиче-



**Рис. 2.** Новые изопреноиды, выделенные из *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – диктамтриноргвайанол А; *b* – диктамтриноргвайанол В; *c* – диктамтриноргвайанол С; *d* – диктамтриноргвайанол D; *e* – диктамтриноргвайанол Е; *f* – диктамнорсесквитерпенол А.

**Fig. 2.** New isoprenoids, isolated from *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – dictamtrinorguajanol A; *b* – dictamtrinorguajanol B; *c* – dictamtrinorguajanol C; *d* – dictamtrinorguajanol D; *e* – dictamtrinorguajanol E; *f* – dictamnorsesquiterpenol A.

ское изучение компонентов Cortex Dictamni наряду с выделением известных гликозидов – диктамнозидов А, В, С, D, G, К и L привело к обнаружению новых сесквитерпеновых гликозидов эйдесманового типа, названных диктамэйдесмозидами А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>, В<sub>1</sub>, С, D и Е (рис. 1*c–h*) [16, 17].

Исследование компонентного состава коры корней установило наличие ряда новых изопреноидов: диктамнорсесквитерпенола А, диктамнорсесквитерпенозидов В и С, а также – диктамтриноргвайанолов А, В, С, D и Е, химические структуры которых были установлены на основании данных спектроскопических исследований (рис. 2*a–f*) [18].

### Тритерпеноиды

Новые тритерпеноиды, названные диктаминами А, В и С, также были обнаружены в коре корней *Dictamnus dasycarpus*. Изучение их химических структур установило, что они являются первыми примерами тринортритерпеноидов апотирукалланового типа, обнаруженными в природе (рис. 3*a–c*) [19]. Продолжение химических исследований коры корней растения привело к выделению двух новых изомерных тритерпеноидов этого типа структуры, названных диктаминами А и В (рис. 3*d, e*) [20]. Дальнейшие исследования, проведенные с использованием бионаправленного фракционирования хлороформного экстракта, также обнаружили в числе компонентов коры корней новые тритерпеноиды глабреталового типа, получившие названия диктабретолов А, В, С и D (рис. 3*f–i*) [21, 22].

Химическое изучение компонентов коры корней *Dictamnus dasycarpus* привело к выделению и уста-

новлению структуры нового тритерпенового спирта, названного диктамтритерпенолом А (рис. 3*f*). Кроме того, в процессе исследования были обнаружены известные тритерпеноиды даммаранового типа структуры: (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20*S*,21*S*,23*R*,24*S*)-3-(3-метилбутаноил)-21,23-эпокси-21-метокси-13,30-циклодаммаран-3,7,24,25-тетрол и (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20*S*,21*R*,23*R*,24*S*)-3-(3-метилбутаноил)-21,23-эпокси-21-метокси-13,30-циклодаммаран-3,7,24,25-тетрол [18].

### СТЕРОИДЫ

В коре корней *Dictamnus dasycarpus* было также установлено наличие известных фитостероидов –  $\beta$ -ситостерина, даукостерина, и, кроме того, обнаружены 3 $\beta$ -гидроксихолест-5-ен и стероидный гормон – прегненолон [23].

### ЛИМОНОИДЫ

Химические исследования *Dictamnus dasycarpus* показали, что растение является богатым источником лимонидов – биологически активных природных продуктов с высокоокисленным и модифицированным тритерпеновым скелетом. Известные соединения этого типа структуры – лимонин, лимонин-диосфенол, 7 $\alpha$ -ацетилдигидрономинин, калодендролит, рутаевин, фраксаринеллон, 6 $\beta$ -гидроксифраксинеллон (дазикарпол), 9 $\beta$ -гидроксифраксинеллон, изофраксинеллон, обакунон, 7 $\alpha$ -ацетилобакунон, дигидрообакунон и обакуноновая кислота были обнаружены в

**Рис. 3.** Новые лимониды, выделенные из *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – диктамнусин; *b* – диктамдиол А; *c* – диктамдиол В; *d* – дазикарпол; *e* – 23-метоксидазилактон А; *f* – 9-*O*-β-D-глюкозид 9α-гидроксифраксинеллона; *g* – кихаданин С; *h* – диктамлимонол А; *i* – диктамлимонозид В; *j* – диктамлимонол С; *k* – диктамлимонол D; *l* – диктамлимонол E; *m* – диктамлимонол А; *n* – диктамлимонол F; *o* – дазикаринон; *p* – изодиктамдиол С ( $R_1 = R_2 = \alpha\text{-OH}$ ); *q* – дазикаринон А ( $R_1 = \alpha\text{-O-Et}$ ;  $R_2 = \alpha\text{-OH}$ ).

**Fig. 3.** New limonoids, isolated from *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – dictamnusin; *b* – dictamdiol A; *c* – dictamdiol B; *d* – dasycarpol; *e* – 23-methoxydasylacton A; *f* – 9α-hydroxyfraxinellone-9-*O*-β-D-glucoside; *g* – kihadanin C; *h* – dictamlimonol A; *i* – dictamlimonoside B; *j* – dictamlimonol C; *k* – dictamlimonol D; *l* – dictamlimonol E; *m* – dictamlimonol A; *n* – dictamlimonol F; *o* – dasycarinon; *p* – isodictamdiol C ( $R_1 = R_2 = \alpha\text{OH}$ ); *q* – dasycarinon A ( $R_1 = \alpha\text{-O-Et}$ ;  $R_2 = \alpha\text{-OH}$ ).

корнях растения в ранние годы исследований растения [10, 24].

Дальнейшие исследования химического состава корней *Dictamnus dasycarpus* привели к выделению новых лимонидов, получивших названия – диктамнусин, дазикарпол, диктамдиолы А и В, дазикарпусиды А и В, а также 9-*O*-β-D-глюкозид 9α-гидроксифраксинеллона (рис. 3*a–d*) [25–27]. В коре корней также были обнаружены новые лимониды – 23-метоксидазилактон А, кихаданины А, В и С, наряду с установлением наличия известных соединений, из числа которых были идентифицированы обакунон, 7α-обакунилацетат, диктамдиол, рутаевин, фраксинеллон, фраксинеллонон, изофраксинеллон, кихаданины А и D, а также дазилактоны А и В [20, 28, 29].

Химическое изучение компонентов Cortex *Dictamni* также привело к обнаружению новых соединений – диктамлимонола А, диктамлимонозида В и диктамлимонолов С, D, E, F, J (рис. 4*h–n*) [30]. Кроме того, было установлено наличие новых лимонидов, получивших названия – дазикаринон, изодиктамдиол С и дазикаринон А (рис. 4*o–q*) [31].

## ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Изучению фенольных компонентов растения было уделено особое внимание на первых этапах исследования компонентного состава *Dictamnus dasycarpus*. Фенольные гликозиды были обнаружены в корнях и их химические структуры были определены как 1-*O*-α-L-рамнопиранозил-1" → 6')-глюкопиранозид 2-метокси-4-гидроксиметилфенола, 1-*O*-α-L-рамнопиранозил-(1" → 6')-глюкопиранозид 2-метокси-4-ацетилфенола, 1-*O*-α-L-рамнопиранозил-1" → 6')-глюкопиранозид 2-метокси-4-(8-гидроксиэтил)фенола [25]. Известные фенольные соединения – стирол, α-метил-4-изопропилстирол, метиловый эфир тимола, диметиловый эфир тимолгидрохинона, 3-*трет*-бутил-4-метоксифенол, 1-метокси-4-метил-2-(1-метилэтил)бензол были идентифицированы в числе компонентов эфирного масла, полученного из коры корней растения [14].

Более поздние химические исследования коры корней *Dictamnus dasycarpus* привели к обнаружению новых производных ароматических бутиролактонов, получивших названия – дазикарпусфе-

нол-кислота А и дазикарпусфенол-кислота В и установлению их химических структур (рис. 4*a, b*) [32]. Новые моно- и дигликозидированные фенольные соединения, названные диктамфенозидами А–Е, были обнаружены при исследовании компонентов водно-этанольного экстракта Cortex *Dictamni*, предложены их химические структуры на основании анализа данных ЯМР- и масс-спектрологии (рис. 4*c–e*). В процессе этого химического исследования было также установлено наличие известных лигнанов и неолигнанов, в числе которых – (8*S*, 8'*S*)-матаирезинол, пикраквассиозид С, цитрусин В, глелинозид С, 3α-*O*-β-D-глюкопиранозид (+)-лионирезинола, диглюкозид сирингарезинола и глюкозид 8,8'-бис-дигидросирингенина [17].

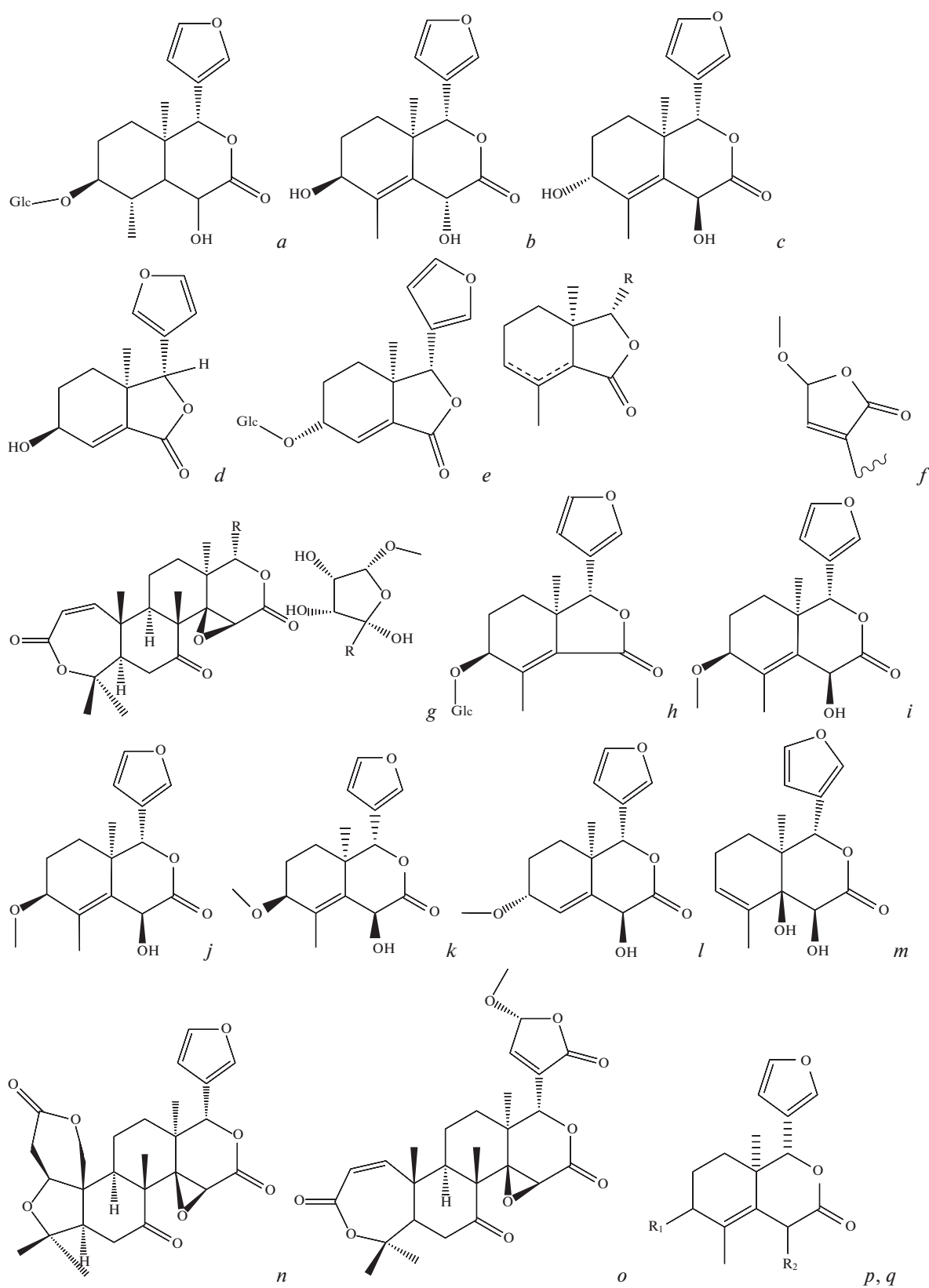
Продолжение химического изучения коры корней привело к обнаружению новых фенолпропаноидов, получивших названия – дазикар-этер и дазикар-эстер (рис. 4*f, g*). Их структуры были определены как (1*S*,2*S*)-1-(2, диметил)-2*H*-хромен-6-ил)пропан-1,2-диол и (*E*)-метил-4-[4-(*E*)-метокси-3-оксопроп-1-енил]феноксид-2-метилбут-2-еноат (соответственно). Кроме того, было установлено наличие ряда известных фенольных соединений, в числе которых – магнолол, 6,7-диметокси-4-гидрокси-1-нафтойная кислота, 2-(4"-метокси-3"-гидроксibenзил)-3-(3'-метокси-4'-гидроксibenзил)-γ-бутиролактон, 1-метокси-2-(3-метилбут-2-енил)бензол и (*E*)-метил-4-[4-(*E*)-3-метокси-3-оксопроп-1-енил]феноксид-2-метилбут-2-еноат [33, 34].

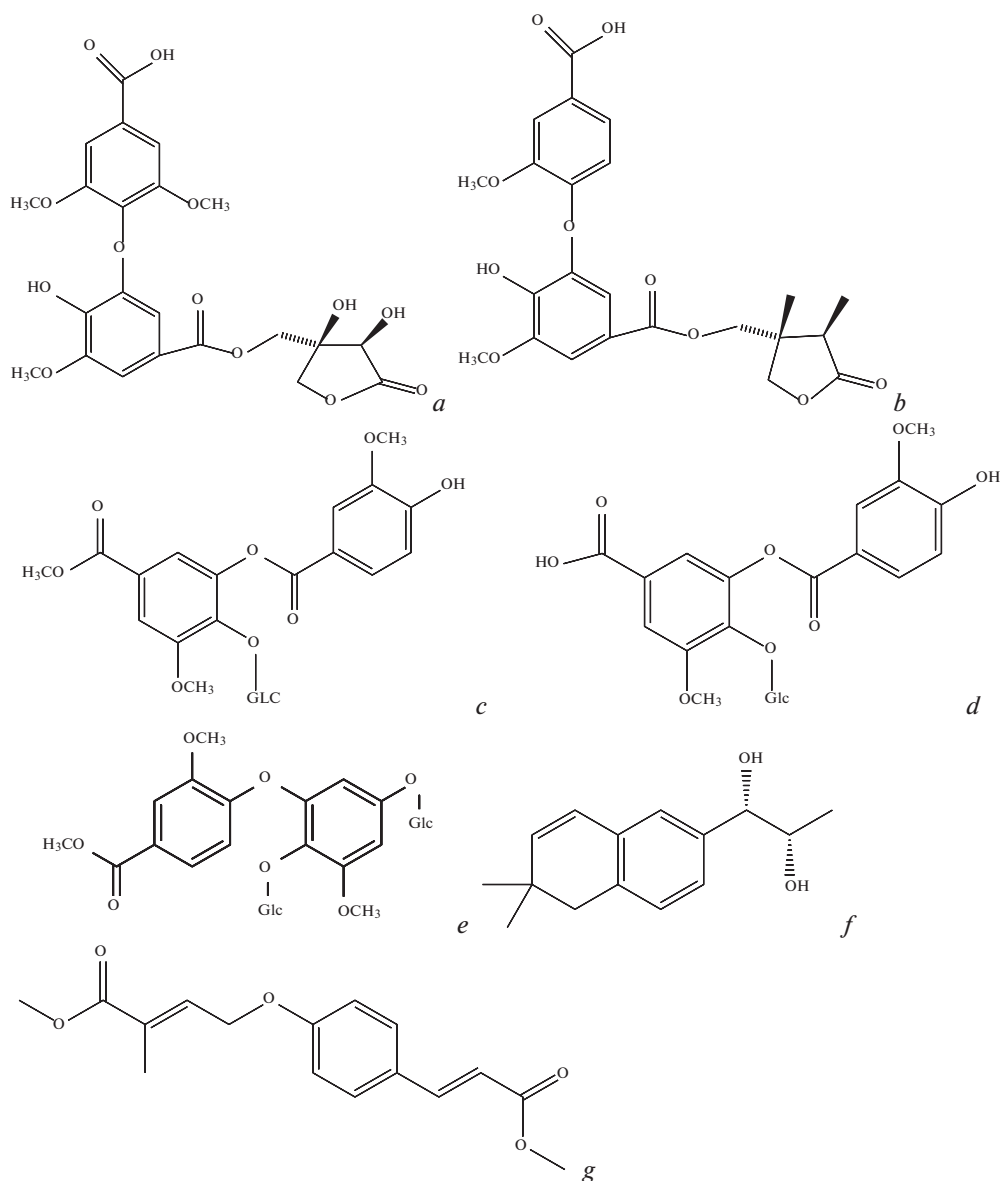
## КУМАРИНЫ, ФЛАВОНОИДЫ И ДРУГИЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЮЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

На ранних этапах химического изучения компонентов *Dictamnus dasycarpus* из наземной части и плодов были выделены известные кумарины – псорален и ксантотоксин; в плодах и коре корней были обнаружены скополетин, скополин и остхол [33, 35<sup>3</sup>, 36<sup>4</sup>]; в коре корней – флавоноиды –

<sup>3</sup> Комиссаренко Н.Ф. 1968. Фурукумарины *Dictamnus dasycarpus* — Химия природ. соедин. 6: 377–378.

<sup>4</sup> Комиссаренко Н.Ф., Левашова И.Г., Надежина Т.Н. 1983. Флавоноиды и кумарины *Dictamnus dasycarpus* — Химия природ. соедин. 4: 529–530.





**Рис. 4.** Новые фенольные соединения, выделенные из *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – дазикарпусфенол кислота А; *b* – дазикарпусфенол кислота В; *c* – диктамфенозид А; *d* – диктамфенозид В; *e* – диктамфенозид С; *f* – дазикарэфтер; *g* – дазикарэфстер (Glc=β-D-глюкопиранозид).

**Fig. 4.** New phenolic compounds, isolated from *Dictamnus dasycarpus*.

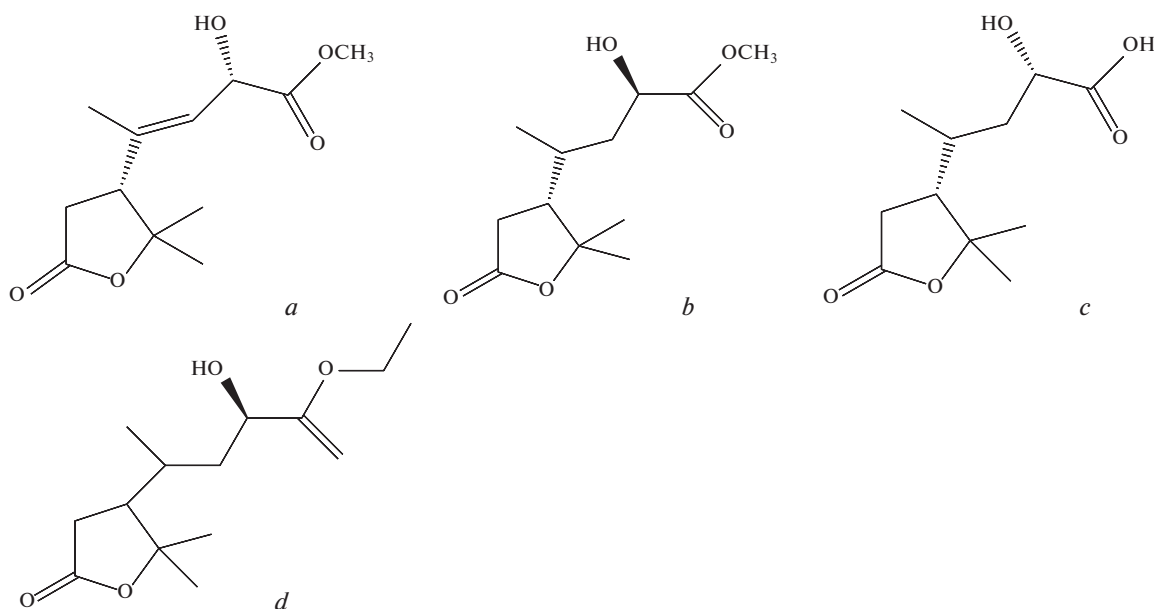
*a* – dasycarpusphenolacid A; *b* – dasycarpusphenolacid B; *c* – dictamphenoside A; *d* – dictamphenoside B; *e* – dictamphenoside C; *f* – dasycarether; *g* – dasycarester (Glc=β-D-глюкопиранозид).

кверцетин, рутин, лютеолин, нарингенин, диосметин, вогонин; 3'-*O*-метилтаксифолин, 5,7,4'-тригидрокси-3'-метоксиизофлавоон [23, 29, 34].

Исследование этилацетатного экстракта корней привело к выделению новых гетероциклических кислородсодержащих соединений, получивших названия – дазикарпусенэфир А и дазикарпусэфир В (рис. 5*a, b*). Их структуры были определены как метиловый эфир (2*S*)-4-(2,2-диметил-5-оксотетрагидрофуран-3-ил)-2-гидроксипент-3-еновой кислоты и метиловый эфир

(2*R*)-4-(2,2-диметил-5-оксотетрагидрофуран-3-ил)-2-гидроксипентан-3-овой кислоты (соответственно) [37].

В корнях также было установлено наличие нового соединения, названного дазикарпускислотой, химическая структура которого была определена как (2*S*)-4-(2,2-диметил-5-оксотетрагидрофуран-3-ил)-2-гидроксипентан-3-овая кислота (рис. 5*c*) [37]. Другое соединение, получившее название – дазикарпусэфир С, структура которого была установлена как этиловый эфир (2*R*)-4-(2,2-



**Рис. 5.** Новые гетероциклические соединения, выделенные из *Dictamnus dasycarpus*. *a* – дазикарпусенэфир А; *b* – дазикарпусэфир В; *c* – дазикарпусикислота С; *d* – этиловый эфир (2*R*)-4-(2,2-диметил-5-оксотетрагидрофуран-3-ил)-2-гидроксипент-3-ановой кислоты.

**Fig. 5.** New heterocyclic compounds, isolated from *Dictamnus dasycarpus*. *a* – dasycarpusenester A; *b* – dasycarpusester B; *c* – dasycarpusacid; *d* – (2*R*)-4-(2,2-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)-2-hydroxypent-3-anoic acid ethyl ether.

диметил-5-оксотетрагидрофуран-3-ил)-2-гидроксипент-3-ановой кислоты) (рис. 5*d*), было обнаружено в коре корней растения. Кроме того, в корнях было установлено наличие 5-гидроксиметилфуральдегида [23, 33, 38].

### АЛКАЛОИДЫ

На ранних этапах химических исследований компонентов *Dictamnus dasycarpus* был выделен новый хинолиновый алкалоид, названный дазикарином (рис. 6*a*) [24, 39, 40].

Более поздние исследования коры корней растения привели к выделению новых соединений: пирролидинового алкалоида – диктамнаиндиола и гликозидированного хинолинового алкалоида, структура которого была определена как 3-[1β-гидрокси-2-(β-D-глюкопиранозилокси)этил]-4-метокси-2(1*H*)-хинолинон (рис. 6*b, c*) [15, 23, 37, 41, 42].

Химическое изучение экстрактов Cortex *Dictamnii* привело к обнаружению и установлению химических структур новых гликозидированных алкалоидов, названных диктамалкозидами А, В и С (рис. 6*d–f*), а также выявлению большого числа известных алкалоидов, представленных в табл. 1 [17, 29].

Недавние публикации результатов исследования коры корней также сообщают о выделении новых хинолиновых алкалоидов – дазикаринов А – G (рис. 6*g–m*). В процессе этих исследова-

ний были определены химические структуры двух новых фуорохинолиновых алкалоидов – 1'-оксо-изооплатидесмина и деметоксиacrofilлина, а также установлено наличие оптических изомеров димерного фуорохинолинового алкалоида дазикарина А: (+)-дазикарин А и (–)-дазикарин А [33, 43]. Кроме того, исследование коры корней также привело к выделению и установлению структур двух новых фуорохинолиновых алкалоидов – 1'-оксоизооплатидесмина и деметоксиacrofilлина (рис. 6*n, o*) [31].

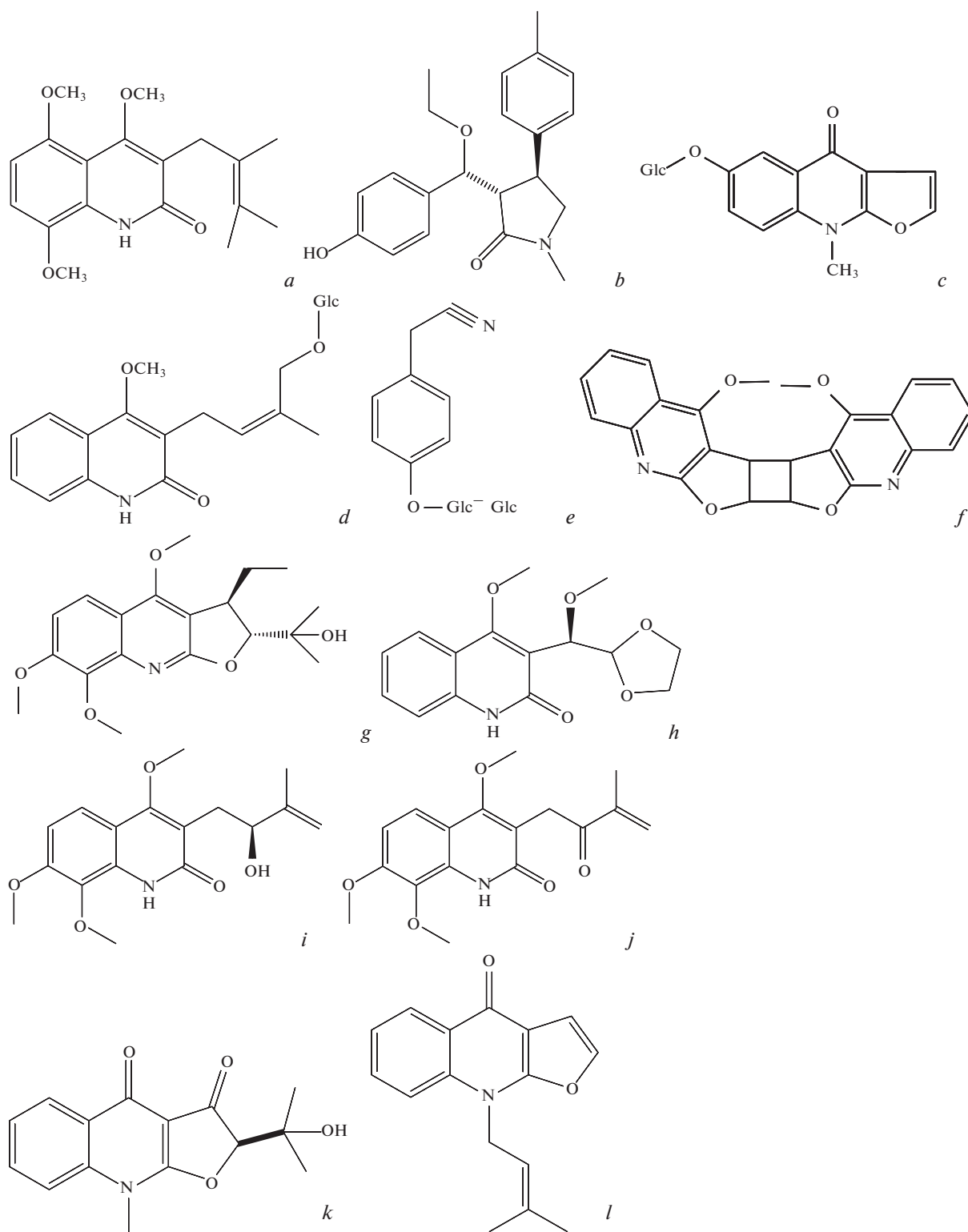
### ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В составе эфирного масла из коры корней были обнаружены додекановая, тетрадекановая, пентадекановая и пальмитиновая кислоты, а также – гексилловый спирт и (*E,E*)-2,4-декадиеналь [14].

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *DICTAMNUS DASYCARPUS*

В последние годы большинство работ посвящено изучению механизмов действия экстрактов и соединений на клеточном уровне, обеспечивающих тот или иной вид активности *Dictamnus dasycarpus*.

В эксперименте *in vitro* дазикарин Е, прескиммианин и 4-метокси-1-метил-хинолин-2-он, полученные из коры корня, ингибировали выделение оксида азота (NO) клетками микроглии BV-2,



**Рис. 6.** Новые алкалоиды, выделенные из *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – дазикарин; *b* – диктамнаиндиол; *c* – диктамалкозид А; *d* – диктамалкозид В; *e* – диктамалкозид С; *f* – дазикарин А; *g* – дазикарин В; *h* – дазикарин С; *i* – дазикарин D; *j* – дазикарин E; *k* – 1'-оксо-изоплатидесмин; *l* – деметоксиacroфиллин.

**Fig. 6.** New alkaloids, isolated from *Dictamnus dasycarpus*.

*a* – dasycarin; *b* – dictamnaindiol; *c* – dictamalkoside A; *d* – dictamalkoside B; *e* – dictamalkoside C; *f* – dasycarine A; *g* – dasycarine B; *h* – dasycarine C; *i* – dasycarine D; *j* – dasycarine E; *k* – 1'-oxo-isoplatidesmin; *l* – demethoxyacrofilline.



**Таблица 1.** Известные алкалоиды, обнаруженные в *Dictamnus dasycarpus*  
**Table 1.** Known alkaloids detected in *Dictamnus dasycarpus*

Название соединения Name of compound	Часть растения Part of plant	Ссылка Reference
Диктамнин Dictamnin	Корни, надз. ч.; кора корней Cortex <i>Dictamni</i> , roots, root bark	[17, 23, 24, 34, 59]
γ-Фагарин γ-Fagarin	Кора корней; root bark Cortex <i>Dictamni</i>	[17, 34, 42, 59]
О-Этилнордиктамнин O-Ethylnordictamnin	Целое растение Whole plant	[60]
О-Этилнор-γ-фагарин O-Ethylnor-γ-fagarin	»	»
О-Этилнорскиммианин O-Ethylnorskimmianin	»	»
Платидесмин Platydesmin	Кора корней Root bark	[39, 42]
Хаплопин Naplopin	»	[17, 24, 34, 41, 42]
7,8-Диметокси-платидесмин 7,8-Dimrthylplatydesmin	Целое растение Whole plant	[10]
Конфусамелин Konfusamelin	»	[10]
8-Гидрокси-9-метилфуоро-[2,3- <i>b</i> ]хинолин-4-(9 <i>H</i> )-он 8-Hydroxy-9-methylfuro-[2.3- <i>b</i> ]quinolin-4-(9H)-on	Кора корней Root bark	[25]
Скиммианин Skimmianine	Кора корней Root bark	[34, 42]
8-Метокси- <i>N</i> -метилфлиндерсин 8-Methoxy- <i>N</i> -methylflindersine	»	[42]
Прескиммианин Preskimmianin	»	[17, 29, 42]
Изо-γ-фагарин Iso-γ-fagarin	»	[42]
Изомакулозидин Isomaculosidine	»	»
Диктангустин А Dictangustin A	»	»
Кокусагинин Kokusaginine		[57]
Фуоро[2,3- <i>b</i> ]хинолин-4-ол Furo[2,3- <i>b</i> ]quinoline 4-ol	Кора корней Root bark	[17, 29]
Робустин Robustin	Cortex <i>Dictamni</i>	[17]
3-[1β-Гидрокси-2-(β-D-глюкопиранозилокси)этил]-4-метокси-2(1 <i>H</i> )хинолинон 3-[1β-Hydroxy-2-(β-D-glucopyranosyloxy)ethyl]-4-methoxy-2-(1H)-quinolinone	»	[17]

Таблица 1. Окончание

Название соединения Name of compound	Часть растения Part of plant	Ссылка Reference
Гликолон Glycolone	Кора корней Cortex <i>Dictamni</i>	[17, 34]
8,9-Диметоксигейбалансин 8,9-Dimethoxygeibalansine	Растение Plant	[34]
3-Формилиндол 3-Formylindol	»	»
Индол-3-карбоксальдегид Indol-3-carboxaldehyde	»	[33]
8-Метоксифлиндерсин 8-Methoxyflindersine	»	[34]
7,8-Диметоксимиртопсин 7,8-Dimethoxymyrtopisine	»	»
Метилвый эфир 4-(2-формил-5-метоксиметилпиррол-1-ил)масляной кислоты 4-(2-formyl-5-methoxymethylpyrrol-1-yl)butyric acid methyl ether	»	[33]
Индол-3-карбоксальдегид Indol-3-carboxaldehyde	»	»
8-Гидрокси-9-метил-фуоро [2,3- <i>b</i> ]хинолин-4-(9 <i>H</i> )-он 8-Hydroxy-9-methyl-furo[2,3- <i>b</i> ]quinoline-4-(9 <i>H</i> )-on		[25]

индуцированными липополисахаридом, со значениями  $IC_{50}$  ниже 5.0 мкМ, а дазикарин G, 4-(2-формил-5-метоксиметилпиррол-1-ил) масляной кислоты метилвый эфир, 2-(4"-метокси-3"-гидроксибензил)-3-(3'-метокси-4'-гидроксибензил)- $\gamma$ -бутиролактон, остхол, 1-метокси-2-(3-метилбут-2-енил)бензол, ((+)-7,8-диметоксимиртопсин, диктамнин,  $\gamma$ -фагарин, скиммианин, 3-хинолинкарбоновая кислота, 2,6-дигидро-2,2,7-триметил-5*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-5-он, 8-метокси-*N*-метилфлиндерсин и 8-метоксифлиндерсин проявляли ингибирование со значениями  $IC_{50}$  в диапазоне 7.8–28.4 мкМ [33, 42, 44], диктамтринор-гвайанола В, С и Е; диктамнорсесквитерпенол А, диктамнорсесквитерпенозид С, диктамтритерпенол А, элемол, 8 $\alpha$ ,11-элеодиол, цитрозид А, (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20*S*,21*S*,23*R*,24*S*)-3-(3-метилбутаноил)-21,23-эпокси-21-метокси-13,30-циклодаммаран-3,7,24,25-тетрол и (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20*S*,21*R*,23*R*,24*S*)-3-(3-метилбутаноил)-21,23-эпокси-21-метокси-13,30-циклодаммаран-3,7,24,25-тетрол значительно ингибировали выделение NO стимулированными липополисахаридом клетками RAW264.7 [18], дазикарином проявлял сильную противовоспалительную активность ( $IC_{50}$  – 1.8 мкМ), подавляя высвобождение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин 6

(IL-6), путем инактивации сигнальных путей NF- $\kappa$ B [31]; в экспериментах на мышах с контактным дерматитом метанольный экстракт и отвар лиофилизированного экстракта коры корня ингибировали продукцию TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-6, что приводило к уменьшению эпидермальной гиперплазии, гиперкератоза и спонгиозных изменений, предотвращали увеличение толщины кожи и дальнейшее развитие кожных поражений, при этом в отличие от дексаметазона не влияли на отношение массы селезенки к массе тела [45, 46]. Аналогичное действие производил и метанольный экстракт коры корня в эксперименте на кератиноцитах человека (клетки HaCaT) [47], в эксперименте на модели псориаза, индуцированного имиквимодом (IMQ), на мышах C57BL/6 – экстракт снижал уровень интерлейкинов IL-17 на 44.37% ( $p < 0.05$ ) и количество клеток Th17, секретирующих IL-17,  $\gamma$ DT и Th1, продуцирующих IFN- $\gamma$ , – на 45.98, 62.21 и 44.42% соответственно ( $p < 0.05$ ) [48]; диктабретол А специфически ингибировал пролиферацию лимфоцитов (Т, В-клеток и макрофагов), блокируя переход клеточного цикла из фазы  $G_1$  в фазу S, что подавляло развитие индуцированного коллагеном ревматоидного артрита [22], диктамлимонол Е, фраксинеллон и дазиллактон А в клетках RAW 264.7 дозозависимо ингибируют индуцированную липо-

полисахаридами продукцию оксида азота (NO) и снижают экспрессию интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), а также iNOS, NF- $\kappa$ B и циклооксигеназы-2 (COX-2) на уровне дексаметазона [30]. Этанольный экстракт листьев в эксперименте на клетках RAW 264.7, обработанных липополисахаридами, подавлял выделение NO в зависимости от концентрации на 10 (0.5 мг/мл) и 33% (1 мг/мл), снижал экспрессию мРНК ключевого фактора транскрипции ядерного фактора- $\kappa$ B на 7 и 24% соответственно, а также дозозависимо ингибировал экспрессию противовоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) и ферментов (iNOS и COX-2) [8].

Дазикарпусфенол-кислоты А и В проявляли **антиоксидантную активность** с IC<sub>50</sub> 28.95 и 41.76 мг/мл соответственно [32].

Лимоноид обакунон, изолированный из высушенной коры корня, дозозависимо способствовал дифференциации остеобластов и минерализации костной ткани, влияя на пути BMP2,  $\beta$ -катехин и RUNX2, что может быть использовано при лечении таких заболеваний, как остеопороз и пародонтит [49].

Алкалоиды диктамнин, робустин и  $\gamma$ -фагарин, выделенные из коры корня, проявляли умеренную противомикробную активность в отношении *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa* с МИК 32–64 мкг/мл, что подтверждает обоснованность применения препаратов *D. dasycarpus* для лечения кожных заболеваний [43], этанольный экстракт коры корня проявлял антикокцидийную активность в отношении *Eimeria tenella* [50].

Сесквитерпеновые гликозиды эйдесманового типа, извлеченные из 70%-го этанольного экстракта коры корня (диктамэйдесмнозиды В, С, D, диктамнозиды А, В, С, D, К, L) ингибировали накопление триглицеридов в клетках гепатобластомы HepG2 человека [16]. Однако было отмечено, что при превышении рекомендованной дозировки препарата *Baixianpi* (порошка из коры корня *D. dasycarpus*) возникает риск поражения печени [51].

Фраксинеллон эффективно подавлял экспрессию CUGBP1 в фиброзных тканях почек человека и мышей, дозозависимо ингибировал накопление коллагена  $\alpha$ 1 (I) в тканях почек мышей, снижал количество гидроксипролина и уменьшал площадь вызванного фоллиевой кислотой фиброза [52].

Тритерпеноиды глабреталового типа, диктабретолы А-D ингибировали пролиферацию активированных Т-клеток (IC<sub>50</sub> 1.5 мкМ) в эксперименте *in vitro* на двух клеточных линиях рака поджелудочной железы снижал пролиферацию клеток и вызывал остановку клеточного цикла и их апоптоз, кроме того, предотвращал эпители-

ально-мезенхимальный переход, что отражалось в снижении способности клеток к миграции и инвазии; в исследовании *in vivo* приводил к заметному ингибированию роста опухоли на модели голых мышей с ксенотрансплантатом [53]; диктамнин подавлял рост клеток рака легких *in vitro* и *in vivo*, а также ослаблял активацию сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) путем ингибирования фосфорилирования и активации рецепторной тирозинкиназы c-Met, синергетически улучшал химиочувствительность клеток рака легких, устойчивых к рецептору эпидермального фактора роста и ингибитору тирозинкиназы (EGFR-TKI), к gefитинибу и осимертинибу [54]; диктамнины А и В снижали пролиферацию клеток рака легких линии A549 в фазе G1 с IC<sub>50</sub> 29.6  $\pm$  1.78 и 24.7  $\pm$  1.13 мкМ [20]; диктамнин снижал миграцию и инвазию, ингибировал пролиферацию клеток HCT116 и способствовал апоптозу клеток HCT116 путем подавления HIF-1 $\alpha$  и Slug [55].

Кихаданин D, выделенный из метанольного экстракта коры корня, проявлял цитотоксическую активность в отношении трех линий раковых клеток человека: MDA-MB-231, A549 и HT29 со значениями IC 2 16.22, 21.72 и 31.06 мкмоль  $\cdot$  L соответственно [29]; метанольный экстракт коры корня дозозависимо ингибировал рост атипичных железистых клеток (AGS), при этом увеличивалось количество клеток с развивающимся апоптозом в фазе sub-G1 [56]; кокусагинин продемонстрировал сильное ингибирующее действие на сублинию клеток рака молочной железы MCF-7 с множественной лекарственной устойчивостью MCF-7/ADR (до 63.29% при концентрации 24 мкмоль за 24 ч) и сублинию с множественной лекарственной устойчивостью к MDA-MB-231 – MDA-MB-231/ADR, дозозависимо индуцировал апоптоз в клетках MCF-7/ADR (до 63.29% при концентрации 24 мкмоль за 24 ч), снижал уровни мРНК и белка P-гр и подавлял функцию P-гр, особенно в клетках MCF-7/ADR. Кроме того, было показано, что кокусагинин ингибирует сборку тубулина и связывание колхицина с тубулином за счет непосредственного связывания с тубулином и влияет на образование тубулина *in vitro* [57].

Эфирное масло корня при контакте со взрослыми особями табачного жука *Lasioderma serricorne* и сеноеда *Liposcelis bostrychophila* оказывало на них сильное токсическое действие (LD<sub>50</sub> – 12.4 мкг/особь и 27.2 мкг/см<sup>2</sup> соответственно) и проявляло репеллентную активность в отношении этих видов насекомых, живущих в продуктах питания [58].

Таким образом, результаты изучения компонентного состава и биологической активности *Dictamnus dasycarpus* свидетельствуют о перспек-

тивности дальнейших исследований этого вида и возможности использования его в качестве сырья для создания новых лекарственных препаратов, актуальных для лечения ревматологических и онкологических заболеваний.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках госзадания Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН (тема “Сосудистые растения Евразии: систематика, флора, растительные ресурсы” № АААА-А19-119031290052-1).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

см. REFERENCES.

## Secondary Metabolites and Biological Activity of *Dictamnus dasycarpus* (Rutaceae)

L. M. Belenovskaya<sup>a</sup>, N. V. Bitjukova<sup>a</sup>, \*

<sup>a</sup>Komarov Botanical Institute RAS, Saint-Petersburg, Russia

\*e-mail: NBityukova@binran.ru

**Abstract**—The proposed article is a review of the literature data on the results of chemical and pharmacological studies of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. and its secondary metabolites such as terpenoids, limonoids, coumarins, flavonoids and alkaloids, as well as phenolic compounds. Structural formulas are given for new compounds. Various aspects of the biological activity of the plant and its components are considered.

**Keywords:** *Dictamnus dasycarpus*, Rutaceae, terpenoids, limonoids, coumarins, phenolic compounds, biological activity

## ACKNOWLEDGEMENTS

The work was carried out within the framework of state assignments to the Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences (no. АААА-А19-119031290052-1).

## REFERENCES

1. *Vvedenskiy A.I.* 1949. Fam. Rutaceae. — In: Flora URSS, Vol. XIV. Moscow-Leningrad, p. 229. (In Russian)
2. [Plant Resources of Russia: Wild flowering plants and their component composition and biological activity. Family Fabaceae—Apiacea]. 2010. V. 3. St. Petersburg; Moscow. 602 p. (In Russian)
3. *Ly M., Xu P., Tian Y., Liang J., Gao Y., Xu F., Zhang Z., Sun J.* 2015. Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Dictamnus* (Rutaceae). — *J. Ethnopharmacol.* 171: 247–263. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.053>
4. *Qin Y., Quan H.F., Zhou X.R., Chen S.J., Xia W.X., Li H., Huang H.L., Fu X.Y., Dong L.* 2021. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Dictamnus dasycarpus*: a review. — *J. Pharm. Pharmacol.* 73(12): 1571–1591. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab141>
5. *Lee W.J., Kim H.W., Lee H.Y., Son C.G.* 2015. Systematic review on herb-induced liver injury in Korea. — *Food Chem. Toxicol.* 84: 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.06.004>
6. *Peng X., Shuai-Shuai C., Di S., Jing-Xiao Z., Ya-Lei L., Yu-Ming G., Zhao-Fang B., Hai-Ping Z., Jia-Bo W., Xiao-He X.* 2020. [Clinical cases and experimental evaluation of liver injury related to anti-psoriasis Keyin Pills]. — *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 45(20): 5017–5023. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200302.507> (In Chinese)
7. *Zhou H., Liu Q., Zhang J., Yao J., Wang C., Zhang Y., Li Y., Zhang X., Zhang L.* 2020. Cytochrome P450-mediated bioactivation: implication for the liver injury induced by fraxinellone, a bioactive constituent from *Dictamnus* Cortex. — *Chem. Res. Toxicol.* 33(7): 1960–1968. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00141>
8. *Ghosh C., Hong B., Batabyal S., Jeon T.I., Yang S.H., Hwang S.G.* 2014. Anti-inflammatory activity of the ethanol extract of *Dictamnus dasycarpus* leaf in lipopolysaccharide-activated macrophages. — *BMC Complement Altern. Med.* 14: 330. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-330>
9. *Takeuchi N., Fujita T., Goto K., Morisaki N., Osone N., Tobinaga S.* 1993. Dictamnol, a new trinor-guaiane type sesquiterpene, from the roots of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. — *Chem. Pharm Bull.* 41(5): 923–925. <https://doi.org/10.1248/cpb.41.923>

10. Zhao W., Wolfender J.L., Hostettmann K., Li H.Y., Stoecli-Evans H., Xu R., Qin G. 1998a. Sesquiterpene glycosides from *Dictamnus dasycarpus*. – *Phytochemistry*. 47(1): 63–68.  
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00542-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00542-6)
11. Chang J., Xuan L.J., Xu Y.M., Zha J.Sh. 2001. Seven new sesquiterpene glycosides from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*. – *J. Nat. Prod.* 64(7): 935–938.  
<https://doi.org/10.1021/np000567t>
12. Zhao W., Wang S., Qin G., Xu R., Hostettmann K. 2001. Dictamninsides F and G.— two novel sesquiterpene diglycosides with  $\alpha$ -configuration glucose units from *Dictamnus dasycarpus*. – *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* 40B (8): 748–750.  
<https://doi.org/10.1002/chin.200149148>
13. Wu Q., Ye Ch., Song P., Han W. 2007. [Analysis of volatile oil in *Dictamnus dasycarpus* Turcz. by SPME-GC-MS]. – *Shizhen Guoyi Guoyao*. 18(1): 137–139; *Chem. Abstr.* 2009. 151: 204843. (In Chinese)
14. Lei J., Yu J., Yu H., Liao Z. 2008. Composition, cytotoxicity and antimicrobial activity of essential oil from *Dictamnus dasycarpus*. – *Food Chem.* 107(3): 1205–1209.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.09.050>
15. Guo L.N., Pei Y.H., Chen G., Lu X., Xu H., Liu J.C. 2012a. Two new compounds from *Dictamnus dasycarpus*. – *J. Asian Nat. Prod. Res.* 14(2): 105–110.  
<https://doi.org/10.1080/10286020.2011.628316>
16. Yang S., Li Z., Wang J., Ruan J., Zheng C., Huang P., Han L., Zhang Y., Wang T. 2018. Eudesmane-type sesquiterpene glycosides from *Dictamnus dasycarpus* Turcz. – *Molecules*. 23(3): 642.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23030642>
17. Yang S., Sun F., Ruan J., Yan J., Huang P., Wang J., Han L., Zhang Y., Wang T. 2019. Antiinflammatory constituents from Cortex Dictamni. – *Fitoterapia* 134 465–473.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.03.026>
18. Zheng D., Sun F., Wang H., Yang J., Yang Sh., Ruan J., He W., Wang J., Guo Y., Zhang Y., Wang T. 2019. Isoprenoids obtained from Cortex Dictamni and their nitric oxide inhibitory activity. – *Fitoterapia* 139. 104358.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104358>
19. Chen H.Y., Hu Z.Y., Tang C.P., Quinn R.J., Feng Y., Yao Sh., Ye Y. 2013. Dictamins A–C, three unprecedented apotirucallane-type triterpenoids from *Dictamnus dasycarpus*. – *Tetrahedron Lett.* 54: 4150–4153.  
<http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.130>
20. Bai Y., Jin X., Jia X., Tang W., Wang X., Zhao Y. 2014a. Two new apotirucallane-type isomeric triterpenoids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* with their antiproliferative activity – *Phytochem. Lett.* 10: 118–122.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phytol.2014.06.017>
21. Kim N., Cho K.W., Hong S.S., Hwang B.Y., Chun T., Lee D. 2015. Antiproliferative glabretal-type triterpenoids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* – *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25(3): 621–625.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.007>
22. Choi S.P., Choi C.Y., Park K., Kim N., Moon H.S., Lee D., Chun T. 2016. Glabretal-type terpenoid from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* ameliorates collagen-induced arthritis by inhibiting Erk-dependent lymphocyte proliferation. – *J. Ethnopharmacol.* 178: 13–16.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.043>
23. Bai Y.Y., Tang W.Z., Wang X.J. 2014b. [Chemical constituents from root bark of *Dictamnus dasycarpus*]. – *Zhong Yao Cai*. 37(2): 263–265. (In Chinese)
24. Zhao W., Wolfender J.L., Hostettmann K., Xu R., Qin G.W. 1998b. Antifungal alkaloids and limonoid derivatives from *Dictamnus dasycarpus*. – *Phytochemistry*. 47(1): 7–11.  
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00541-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00541-4)
25. Chang J., Xuan L.J., Xu Y.M., Zhang J.S. 2002. Cytotoxic terpenoid and immunosuppressive phenolic glycosides from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*. – *Planta medica*. 68(5): 425–429.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-32077>
26. Du Ch., Yang X., Tu P. 2005. [Studies on chemical constituents in bark of *Dictamnus dasycarpus*]. – *Zhongguo Zhong-yao Zazhi*. V. 30(21): 1663–1666; *Chem. Abstr.* 2007(147): 318318.
27. Yoon J.S., Sung S.H., Kim Y.C. 2008. Neuroprotective limonoids of root bark of *Dictamnus dasycarpus*. – *J. Nat. Prod.* 71(2): 208–211.  
<https://doi.org/10.1021/np070588o>
28. Wang L.L., Jiang C.S., Fu Y., Chen F.F., Lan L.F., Zhang H.Y., Guo Y.W. 2014. Two new limonoids from the root bark of chinese medicinal plants *Dictamnus dasycarpus*. – *Helv. Chim. Acta.* 97(9): 1301–1306.  
<https://doi.org/10.1002/hlca.201400027>
29. Guo X.X., Zhao L.N., Wang J., Liu S., Bi Q.R., Wang Z., Tan N.H. 2018. [Chemical constituents from root barks of *Dictamnus dasycarpus* and their cytotoxic activities]. – *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 43(24): 4869–4877.  
<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20180926.002> (In Chinese)

30. Chen Y., Ruan J., Sun F., Wang H., Yang S., Zhang Y., Yan J., Yu H., Guo Y., Zhang Y., Wang T. 2020. Anti-inflammatory limonoids from Cortex Dictamni. – Front. Chem. 8: 73.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00073>
31. Gao P., Wang L., Zhao L., Lu Y.Y., Zeng K.W., Zhao M.B., Jiang Y., Tu P.F., Guo X.Y. 2021. Rapid identification, isolation, and evaluation on anti-neuroinflammatory activity of limonoids derivatives from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*. – J. Pharm. Biomed. Anal. 200: 114079.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114079>
32. Guo L.N., Pei Y.H., Xie F.X., Liu L., Cong H., Cui H.X., Wang X.L., Li W.J., Jian B.Y., Liu J.C. 2016. Identification of antioxidant activity of two aromatic ring butyrolactone derivatives from *Dictamnus dasycarpus* Turcz. – Chin. J. Nat. Med. 14(11): 876–880.  
[https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(16\)30105-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(16)30105-4)
33. Gao P., Wang L., Zhao L., Zhang C., Zeng K.W., Zhao M.B., Zhang Q.Y., Jiang Y., Tu P.F., Guo X.Y. 2020a. Three new compounds from *Dictamnus dasycarpus* and their anti-inflammatory activities. – J. Asian Nat. Prod. Res. 22(8): 716–723.  
<https://doi.org/10.1080/10286020.2019.1620213>
34. Yan Y., Liu X., Zhang L., Wang Y., Chen Q., Chen Z., Xu L., Liu T. 2020. Chemical constituents from *Dictamnus dasycarpus* Turcz. – Biochem. Syst. Ecol. 93: 104134.  
<https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104134>
35. Komissarenko N.F. 1968. Furocoumarins of *Dictamnus dasycarpus*. – Chem. Nat. Compd. 4(6): 319.  
<https://doi.org/10.1007/BF00569816>
36. Komissarenko N.F., Levashova I.G., Nadezhina T.N. 1983. Flavonoids and coumarins of *Dictamnus dasycarpus*. – Chem. Nat. Compd 19(4): 502.  
<https://doi.org/10.1007/BF00575725>
37. Guo L.N., Pei Y.H., Chen G., Lu X., Xu H., Liu J.C. 2012b. Three new compounds from *Dictamnus dasycarpus*. – J. Asian Nat. Prod. Res. 14(3): 210–215.  
<https://doi.org/10.1080/10286020.2011.628316>
38. Zhang J.L., Song S.C., Liu J.C., Ni P.H., Liu L., Ma Y.K., Sun Y., Liu Q., Guo L.N. 2019. Chemical constituents from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. (Rutaceae) and their chemotaxonomic significance. – Biochem. Syst. Ecol. 86: 103931.  
<https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.103931>
39. Wu T.S., Wang L.M., Shyur H.J., Leu Y.L., Chan Y.Y., Teng C.M., Kuo S.C. 1994. Chemical constituents and bioactive principles from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*. – Chin. Pharm. J. (Taipei). 46(5): 447–455.
40. Chen J., Tang J.S., Tian J., Wang Y.P., Wu F.E. 2000a. Dasycarin, a new quinoline alkaloid from *Dictamnus dasycarpus*. – Chin. Chem. Lett. 11(8): 707–708.
41. Jeong G.S., Byun E., Li B., Lee D.S., An R.B., Kim Y.C. 2010. Neuroprotective effects of constituents of the root bark of *Dictamnus dasycarpus* in mouse hippocampal cells. – Arch. Pharm. Res. 33(8): 1269–1275.  
<https://doi.org/10.1007/s12272-010-0818-9>
42. Yoon J.S., Jeong E.J., Yang H., Kim S.H., Sung S.H., Kim Y.C. 2012. Inhibitory alkaloids from *Dictamnus dasycarpus* root barks on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 cells. – J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 27(4): 490–494.  
<https://doi.org/10.3109/14756366.2011.598151>
43. Tian M.Y., Bao J., Li X., Zhang Q.R., Li S.S., Gan M.L., Wang S.J. 2021. Antimicrobial alkaloids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*. – Asian Nat. Prod. Res. 30: 1–7.  
<https://doi.org/10.1080/10286020.2021.1939311>
44. Gao P., Wang L., Zhao L., Zhang Q.Y., Zeng K.W., Zhao M.B., Jiang Y., Tu P.F., Guo X.Y. 2020b. Anti-inflammatory quinoline alkaloids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*. – Phytochemistry. 172: 112260.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112260>
45. Kim H., Kim M., Kim H., Lee G.S., An W.G., Cho S.I. 2013. Anti-inflammatory activities of *Dictamnus dasycarpus* Turcz., root bark on allergic contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene in mice. – J. Ethnopharmacol. 149(2): 471–477.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.06.055>
46. Yang B., Lee H.B., Kim S., Park Y.C., Kim K., Kim H. 2017. Decoction of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. Root Bark Ameliorates Skin Lesions and Inhibits Inflammatory Reactions in Mice with Contact Dermatitis. – Pharmacogn. Mag. 13(51): 483–487.  
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.211034>
47. Han H.Y., Ryu M.H., Lee G., Cheon W.J., Lee C., An W.G., Kim H., Cho S.I. 2015. Effects of *Dictamnus dasycarpus* Turcz., root bark on ICAM-1 expression and chemokine productions *in vivo* and *in vitro* study. – J. Ethnopharmacol. 159: 245–252.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.020>
48. Choi M., Yi J.K., Kim S.Y., Ryu J.H., Lee J., Kwon W., Jang S., Kim D., Kim M., Kim H., Kim S.H., Choi S.K., Ryoo Z.Y. 2019. Anti-inflammatory effects of a methanol extract of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. root bark on imiquimod-in-

- duced psoriasis. – BMC Complement. Altern. Med. 19(1): 347.  
<https://doi.org/10.1186/s12906-019-2767-2>
49. Park K.R., Kim S., Cho M., Yun H.M. 2021. Limonoid triterpene, obacunone increases runt-related transcription factor 2 to promote osteoblast differentiation and function. – Int. J. Mol. Sci. 22(5): 2483.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22052483>
50. Hong S., Lee H.A., Kim D.W., Oh G.W., Kim O. 2014. Anticoccidial effects of the root bark of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. extract on experimental *Eimeria tenella* infection. – Lab. Anim. Res. 30(4): 169–173.  
<https://doi.org/10.5625/lar.2014.30.4.169>
51. Huang Y.X., Guo Y.M., Zhou Y.F., Zhang C.E., Jing J., Liu S.J., Zhang N.N., Song J.Y., Xiao X.H., Wang J.B. 2017. [Dictamni Cortex powder-induced liver injury based on integrated evidence chain] – Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 42(3): 600–606.  
<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.2017.0015> (In Chinese)
52. Zheng B., Yuan M., Wang S., Tan Y., Xu Y., Ye J., Gao Y., Sun X., Wang T., Kong L., Wu X., Xu Q. 2021. Fraxinellone alleviates kidney fibrosis by inhibiting CUG-binding protein 1-mediated fibroblast activation. – Toxicol. Appl. Pharmacol. 420: 115530.  
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115530>
53. Zhang Z.Q., Xuan W.L., Huang Y., Ren S., Wulan T.Y., Song Y., Xue D.B., Zhang W.H. 2022. Dictamnine inhibits pancreatic cancer cell growth and epithelial-mesenchymal transition by blocking the PI3K/AKT signaling pathway. – Neoplasma. 69(3): 603–619.  
[https://doi.org/10.4149/neo\\_2022\\_211016N1474](https://doi.org/10.4149/neo_2022_211016N1474)
54. Yu J., Zhang L., Peng J., Ward R., Hao P., Wang J., Zhang N., Yang Y., Guo X., Xiang C., An S., Xu T.R. 2022. Dictamnine, a novel c-Met inhibitor, suppresses the proliferation of lung cancer cells by downregulating the PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways. – Biochem. Pharmacol. 195: 114864.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114864>
55. Wang J.Y., Wang Z., Li M.Y., Zhang Z., Mi C., Zuo H.X., Xing Y., Wu Y.L., Lian L.H., Xu G.H., Piao L.X., Ma J., Jin X. 2018. Dictamnine promotes apoptosis and inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration, invasion and proliferation by downregulating the HIF-1 $\alpha$  and Slug signaling pathways. – Chem. Biol. Interact. 296: 134–144.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.09.014>
56. Park H.S., Hong N.R., Ahn T.S., Kim H., Jung M.H., Kim B.J. 2015. Apoptosis of AGS human gastric adenocarcinoma cells by methanolic extract of *Dictamnus*. – Pharmacogn. Mag. 11(Suppl 2): S329–336.  
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.165994>
57. Chen H., Li S., Wang S., Li W., Bao N., Ai W. 2018. The inhibitory effect of kokusaginine on the growth of human breast cancer cells and MDR-resistant cells is mediated by the inhibition of tubulin assembly. – Bioorg. Med. Chem. Lett. 28(14): 2490–2492.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.05.059>
58. Yang K., Guo S.-S., Geng Z.-F., Du S.-S., Wang C.-F., Deng Z.-W. 2015. Contact toxicity and repellency of the essential oil of *Dictamnus dasycarpus* roots from China against two stored-product insects. – Chem. Biodivers. 12(6): 980–986.  
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201400262>
59. Mizuta M., Kanamori H. 1985. Mutagenic activities of dictamnine and gamma-fagarine from dictamni radice cortex (Rutaceae). – Mutat. Res. 144(4): 221–225.  
[https://doi.org/10.1016/0165-7992\(85\)90054-5](https://doi.org/10.1016/0165-7992(85)90054-5)
60. Lin T.P., Shieh B. 1986. Furoquinoline alkaloids from pal-shen pi (*Dictamnus dasycarpus* Turcz.) in Rutaceae. – Hua Hsueh. 44(3): 96–100; Chem. Abstrs. 1987. 106: N 30033