

Электронный дополнительный материал

УДК 543.429.23:582.682.4:547.94

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКТОВ ЧИСТОТЕЛА (*CHELIDONIUM MAJUS* L.) МЕТОДОМ ЯМР ^1H *

© М.О. Коротких, Е.П. Романенко, В.Д. Тихова, А.В. Ткачев**

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск, 630090 (Россия),
e-mail: atkachev@nioch.nsc.ru

* Полный текст статьи опубликован: Коротких М.О., Романенко Е.П., Тихова В.Д., Ткачев А.В. Исследование экстрактов чистотела (*Chelidonium majus* L.) методом ЯМР ^1H // Химия растительного сырья. 2023. №1. С. 101–114.
DOI: 10.14258/jcrpm.20230111663.

** Автор, с которым следует вести переписку.

1 Чистотел: общие сведения

Чистотел большой (бородавник, желтомолочник) – многолетнее травянистое растение семейства Маковых (*Papaveraceae* Juss. 1789). Естественный ареал чистотела охватывает Европу (до северных берегов Средиземного моря), азиатскую часть России, Восточную Монголию, Китай (кроме Тибета) [1]. Интродуцирован на Британских островах, в Северной и Южной Америке, Австралии и Новой Зеландии. Широко распространен в европейской части России, на Кавказе, в Западной и Восточной Сибири (исключая Арктику), в горах Восточного Казахстана и Средней Азии и произрастает в светлых лесах, рощах, в садах, огородах, около жилья в населенных местах на полях [2]. В Сибири растет в лесах, на лесных вырубках, опушках, пожарищах, по каменисто-щебнистым берегам рек и ручьев, прирусловым осыпям и скалам, в огородах, на железнодорожных осыпях, отвалах, мусорных местах, близ жилья [3]. Чистотел, первоначально описанный еще Карлом Линнеем (*Chelidonium majus* L., 1753), имея обширный ареал, характеризуется достаточно высокой морфологической изменчивостью, проявляющейся в степени надрезанности листовых сегментов и лепестков, опушенностью листьев и размерами цветков. Как результат – появление в мировой литературе публикаций с описаниями таких видов, как *Chelidonium haematodes* Moench, *Chelidonium laciniatum* Mill., *Chelidonium luteum* Gilib. nom. inval., *Chelidonium murale* P.Renault, *Chelidonium olidum* Tarscher. ex Ott, *Chelidonium quercifolium* Willemet, *Chelidonium ruderale* Salisb., *Chelidonium umbelliferum* Stokes. Однако в настоящее время они считаются синонимами, а признанными являются 2 подвида: *Chelidonium majus* subsp. *majus* и *Chelidonium majus* subsp. *grandiflorum* (DC.) Printz (Синонимы: *Chelidonium cavaleriei* H.Lév., *Chelidonium dahuricum* DC., *Chelidonium grandiflorum* (DC.) DC.) [4].

Чистотел издавна используется в народной и традиционной медицине [5–7] и включен в фармакопеи многих стран, и в Фармакопею РФ в том числе [8]. Чистотел характеризуется широким спектром биологической активности [9–15], и терапевтический потенциал чистотела связан с многочисленными биологически активными компонентами – органическими кислотами, включая фенолкарбоновые кислоты и их эфиры, сесквитерпеноидами, тритерпеноидами, стеринами, флавоноидами, сапонинами, витаминами, аминокислотами, обширным набором макро- и микроэлементов и, конечно же, алкалоидами [16, 17], которые содержатся в ядовитом желто-оранжевом млечном соке вместе с набором веществ белковой природы [7, 18–20]. Биологическую активность чистотела связывают, прежде всего, с содержащимися в растении алкалоидами [11, 21–25], которые ответственны в том числе и за гепатотоксичность экстрактов [26].

Содержание алкалоидов неодинаково на разных стадиях развития [27, 28], и в разных частях растений (листья, стебли, цветки, плоды, корни) [29, 30] варьирует в пределах 0.2– 2.3% в надземной части и 2–4% в корневищах, причем общее содержание алкалоидов и суммарная цитотоксическая активность культивируемых форм выше, чем у дикорастущих растений [31]. С использованием разных экстракционных процедур можно получать экстракты чистотела, содержащие смеси алкалоидов разного состава [32].

Разные алкалоиды чистотела обладают разной активностью [11, 22, 33, 34].

2 Идентификация алкалоидов

2.1 Алкалоиды чистотела

На сегодняшний день известны около 50 алкалоидов, обнаруженных в экстрактах чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) [35–43]. Алкалоиды чистотела идентифицируются по их спектрам ЯМР ¹H. Известные алкалоиды чистотела принадлежат к следующим структурным группам (перечень структур дан на рисунке 1 после этого списка):

производные фенантридина:

- хелеритрин (*англ.* chelerythrine) (1)
- дигидрохелеритрин (*англ.* dihydrochelerythrine) (2)
- норхелеритрин (*англ.* norchelerythrine) (3)
- 8-гидроксидигидрохелеритрин (*англ.* 8-hydroxydihydrochelerythrine) (4)
- анголин = 8-метоксидигидрохелеритрин (*англ.* angoline = 6-methoxydihydrochelerythrine) (5)
- 12-метоксидигидрохелеритрин (*англ.* 12-methoxydihydrochelerythrine) (6)
- 8-ацетонилдигидрохелеритрин (*англ.* 8-acetyldihydrochelerythrine) (7)
- хеламидин (*англ.* chelamidine) (8)

- α -гомохелидонин (англ. α -homochelidonine) (9)
хелилутин (англ. chelilutine) (10)
дигидрохелилутин (англ. dihydrochelilutine) (11)
нитидин (англ. nitidine) (12)
дигидронитидин (англ. dihydronitidine) (13)
оксинитидин (англ. oxynitidine) (14)
сангвинарин (англ. sanguinarine) (15)
дигидросангвинарин (англ. dihydrosanguinarine) (16)
норсангвинарин (англ. norsanguinarine) (17)
6-гидроксидигидросангвинарин (англ. 8-hydroxydihydrosanguinarine sanguinarine pseudobase) (18)
окисангвинарин (англ. oxysanguinarine) (19)
8-метоксидигидросангвинарин (англ. 6-methoxydihydrosanguinarine) (20)
6-ацетонил-5,6-дигидросангвинарин (англ. 6-acetyl-5,6-dihydrosanguinarine) (21)
1-(сангвинарин-6-илиден)-пропанон-2 (англ. 6-ketenesanguinarine) (22)
хелидимерин (англ. chelidimerine) (23)
хелирубин (англ. chelirubine) (24)
дигидрохелирубин (англ. dihydrochelirubine) (25)
макарпин (англ. macarpine) (26)
хелидонин (англ. chelidonine) (27)
оксихелидонин (англ. oxichelidonine, 8-oxochelidonine, 14-chelidoninone) (28)
норхелидонин (англ. norchelidonine) (29)
изохелидонин (англ. isochelidonine) (30)
дидегидрохелидонин (англ. didehydrochelidonine) (31)
хеламин (англ. chelamine) (32)

производные протоберберина:

- берберин (англ. berberine) (33)
дигидроберберин (англ. dihydroberberine) (34)
тетрагидроберберин = канадин (англ. tetrahydroberberine = canadine) (35)
коптисин (англ. coptisine) (36)
дигидрокоптисин (англ. dihydrocoptisine) (37)
тетрагидрокоптисин = стилопин (англ. stylophine = tetrahydrocoptisine) (38)
8-оксикоптисин (англ. 8-oxucoptisine) (39)
коризамин (англ. corysamine) (40)

производные протопина:

- аллокриптопин (англ. α -allocryptopine) (41)
протопин (англ. protopine) (42)

производные изохинолина:

- нороксигидрастинин (англ. noroxyhydrastinine) (43)
туркиенин (англ. turkiyenine) (44)

производные апорфина:

- магнофлорин (англ. magnoflorine) (45)
коридин (англ. corydine) (46)
норкоридин (англ. norcorydine) (47)

производные хинолизидина:

- спартеин = пахикарпин (англ. sparteine) (48).

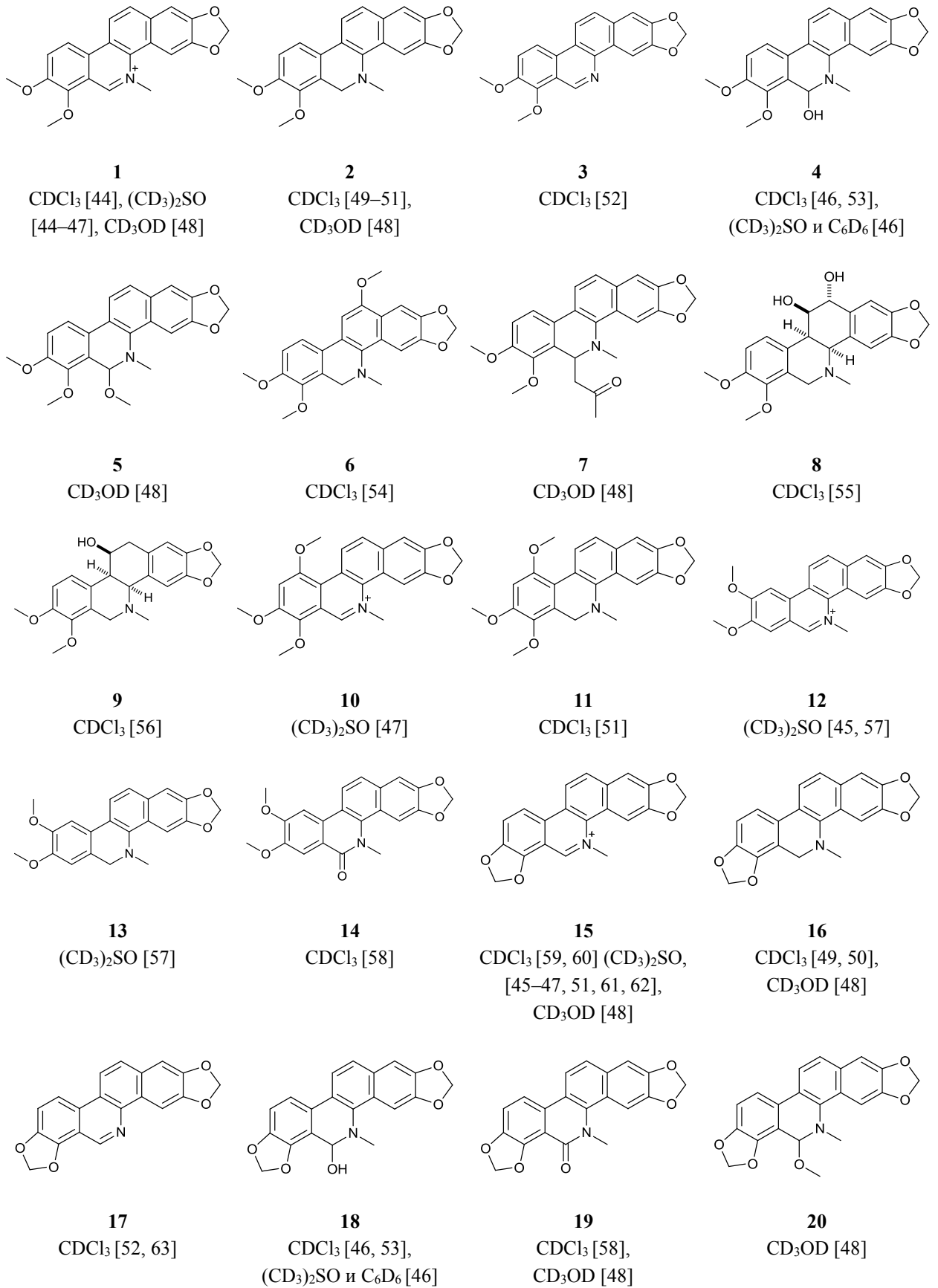


Рис. 1. Структурные формулы алкалоидов, обнаруженных в разное время в экстрактах чистотела (*Chelidonium majus* L.), номера структур с указанием дейтерированных растворителей, в которых зарегистрированы спектры ЯМР ¹H этих алкалоидов со ссылками на литературу

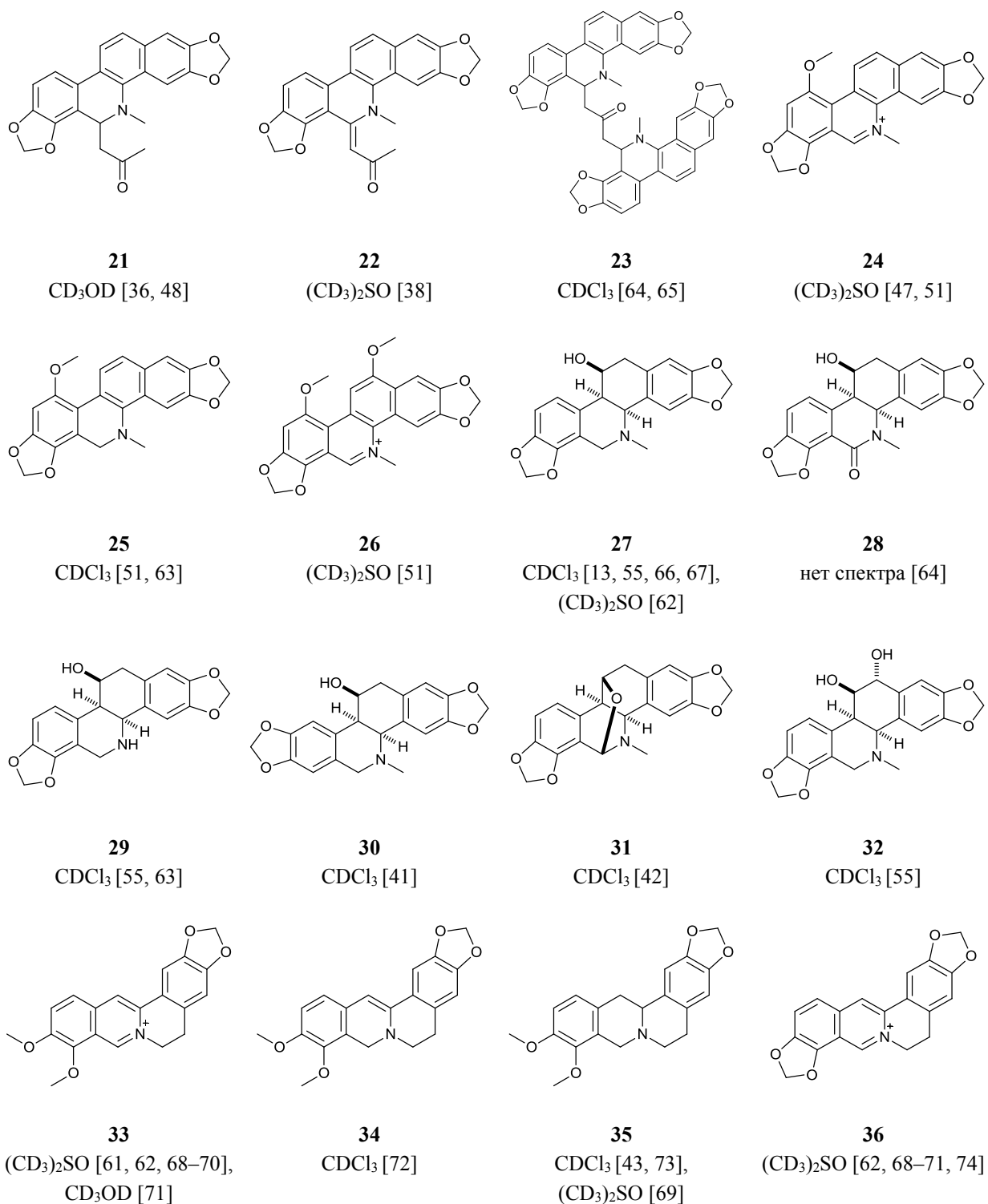


Рис. 1. Структурные формулы алкалоидов, обнаруженных в разное время в экстрактах чистотела (*Chelidonium majus* L.), номера структур с указанием дейтерированных растворителей, в которых зарегистрированы спектры ЯМР ^1H этих алкалоидов со ссылками на литературу (*продолжение*)

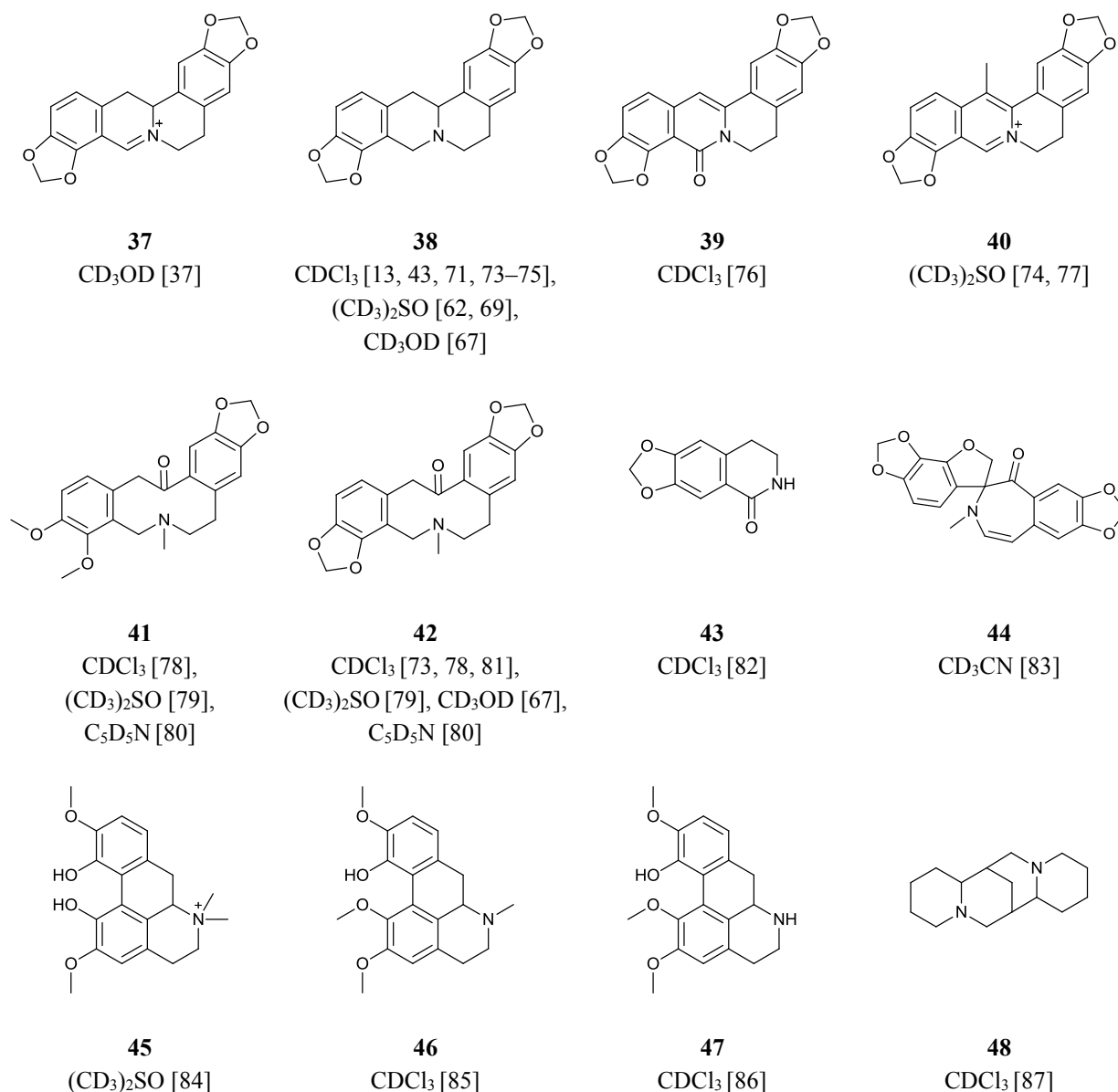


Рис. 1. Структурные формулы алкалоидов, обнаруженных в разное время в экстрактах чистотела (*Chelidonium majus* L.), номера структур с указанием дейтерированных растворителей, в которых зарегистрированы спектры ЯМР ¹H этих алкалоидов со ссылками на литературу (окончание)

2.2 Алкалоиды, структурно родственные алкалоидам чистотела

- сангвирубин (*англ.* sanguirubine) и фагаронин (*англ.* fagaronine) ((CD₃)₂SO) [47];
- 8-замещенные производные дигидрохелеритрина (**2**) и дигидросангвинарина (**16**) ((CD₃)₂SO) [47], (CDCl₃, CD₃OD, C₅D₅N) [88];
- 8-оксодигидрохелеритрин (*англ.* 8-oxodihydrochelerythrine) (CD₃OD) [48];
- 10-гидроксисангвинарин (*англ.* 10-hydroxysanguinarine), 10-гидроксихелеритрин (*англ.* 10-hydroxychelerythrine) и 12-гидроксихелирубин (*англ.* 12-hydroxychelirubine) ((CD₃)₂SO), 10-гидроксидигидросангвинарин (*англ.* 10-hydroxydihydrosanguinarine), 10-гидроксидегидрохелеритрин (*англ.* 10-hydroxydihydrochelerythrine), 12-гидроксидегидрохелирубин (*англ.* 12-hydroxydihydrochelirubine) и дигидромакарпин (*англ.* dihydromacarpine) (CDCl₃) [51];
- 6-замещенные производные нитидина (**12**) ((CD₃)₂SO) [57];
- 8-оксипротоберберин (*англ.* 8-oxyprotoberberine), 8-оксипсевдоберберин (*англ.* 8-oxypseudoberberine), 8-оксикоптизин (*англ.* 8-oxycoptisine), 8-оксипсевдокоптизин (*англ.* 8-oxypseudocoptisine) ((CD₃)₂SO) [74];

- криптопин (*англ.* scurtopine) (CDCl_3) [76] [89];
- продукты циклизации аллокриптопина (**41**) и протопина (**42**) в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ [79] и пиридине- d_5 [80];
- коринолоксин (*англ.* corynoloxine) $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, коринолин (*англ.* corynoline) (CDCl_3), ацетилкоринолин (*англ.* acetylcorynoline) (CDCl_3) [81].

3 Спектральные профили экстрактов чистотела

На рисунках ниже приведены полные спектры ЯМР ^1H экстрактов чистотела большого с указанием спектральных областей, содержащих диагностические сигналы, по которым выполнена идентификация алкалоидов и количественные измерения.

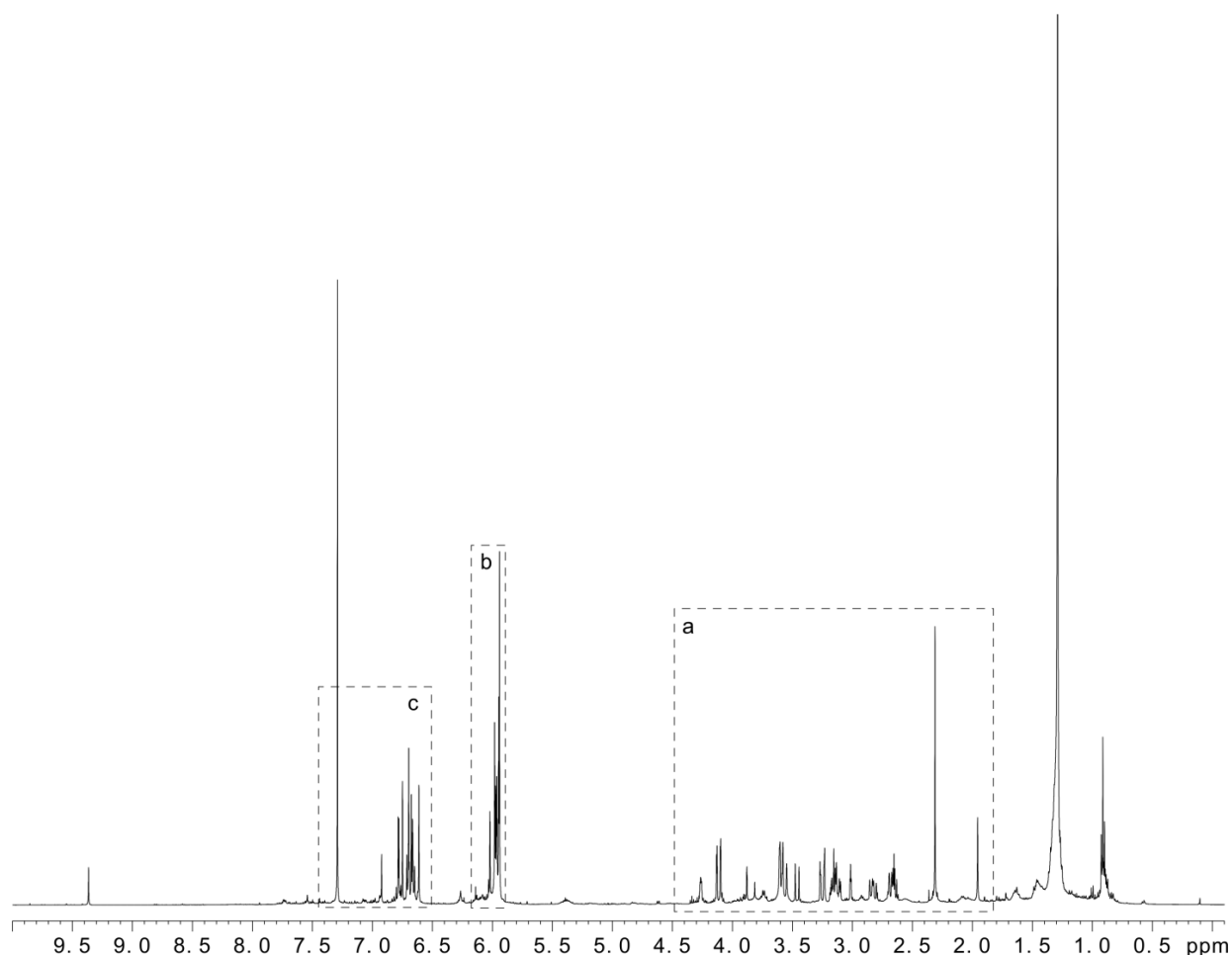


Рис. 2. Полный спектр ЯМР ^1H (30 °С, 500 МГц, в CDCl_3 , от 10.0 до -0.1 м.д.) экстракта чистотела (*Chelidonium majus* L.), приготовленного по методике из Государственной фармакопеи СССР IX издания [90]. Пунктиром выделены фрагменты спектра, показанные в тексте статьи на рисунке 2

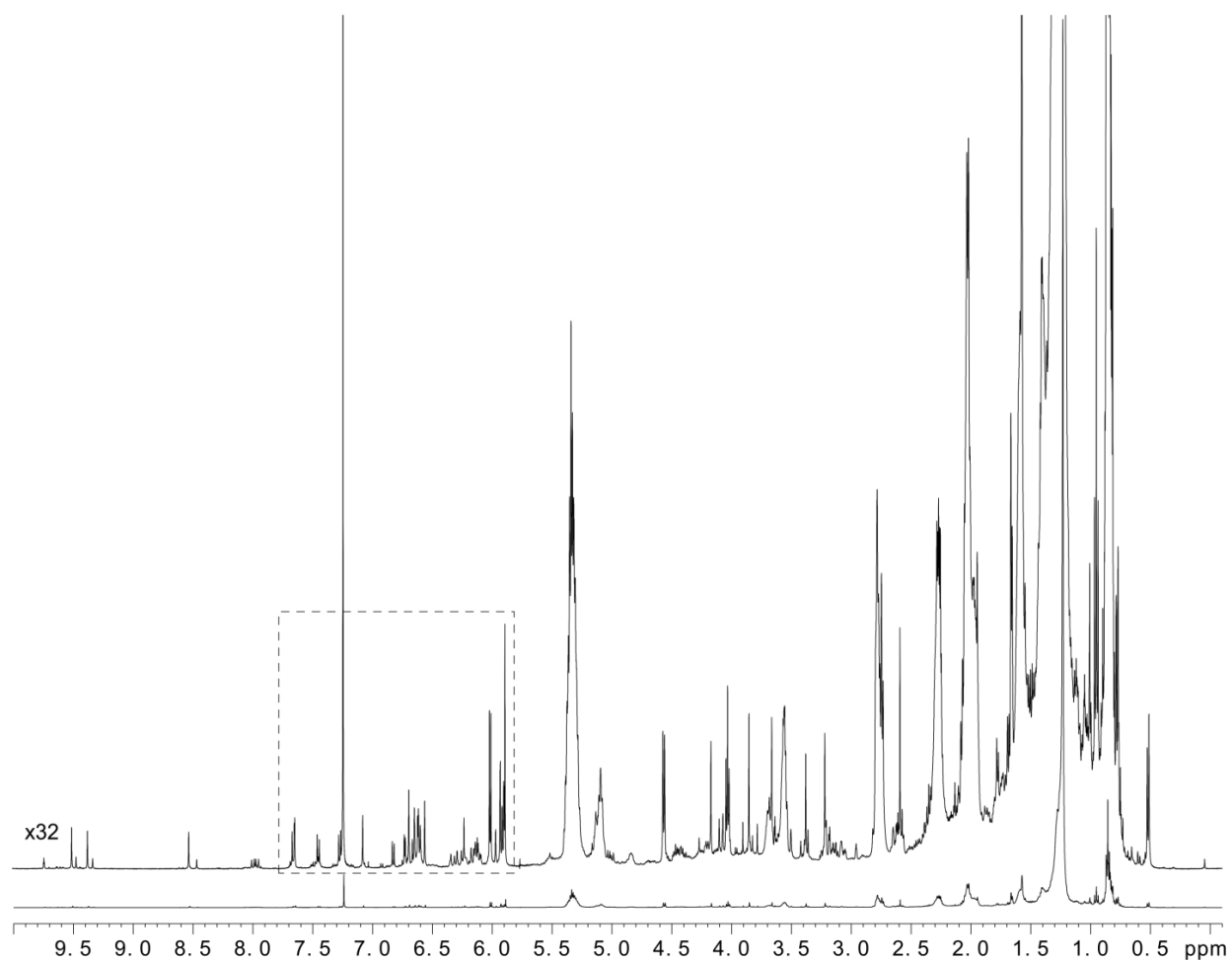


Рис. 3. Полный спектр ЯМР ^1H (30 °С, 500 МГц, в CDCl_3 , от 10.0 до -0.1 м.д.) экстракта чистотела (*Chelidonium majus* L.), приготовленного методом настаивания (мацерацией) *n*-гексаном. Пунктиром выделена область спектра, показанная в тексте статьи на рисунке 3

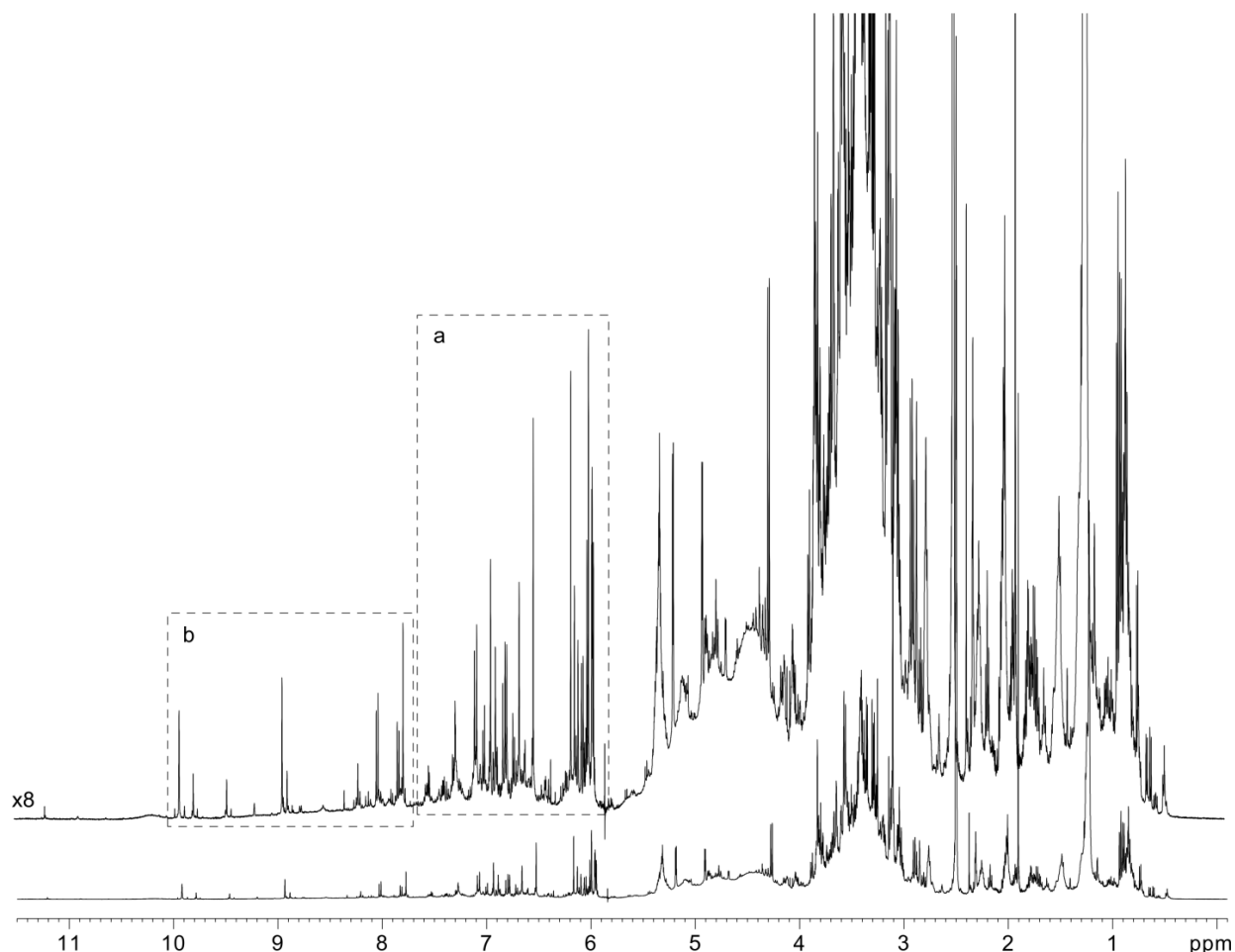


Рис. 4. Полный спектр ЯМР ¹H (30 °C, 500 МГц, в (CD₃)₂SO, от 11.5 до -0.1 м.д.) экстракта чистотела (*Chelidonium majus* L.), приготовленного методом настаивания (мацерацией) этанолом после последовательной экстракции *n*-гексаном и этилацетатом. Пунктиром выделены фрагменты спектра, показанные в тексте статьи на рисунке 4

Список литературы

1. Флора СССР / под ред. В.Л. Комарова. М., Л., 1937. Т. 7. 792 с.
2. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / под ред. П.С. Чикова. М., 1976. 340 с.
3. Флора Сибири. Т. 7: Berberidaceae – Grossulariaceae / под ред. Л.И. Мальшева, Г.А. Пешковой. Новосибирск, 1994. 312 с.
4. Hassler M. Synonymic Checklists of the Vascular Plants of the World // Catalogue of Life Checklist. 2022. DOI: 10.48580/dfpk-3dd.
5. Носов А.М. Лекарственные растения. М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. 350 с.
6. Варлих В.К. Полная иллюстративная энциклопедия лекарственных растений России. М.: РИПОЛ классик, 2008. 672 с.
7. Nawrot R., Lippmann R., Matros A., Musidlak O., Nowicki G., Mock H.-P. Proteomic comparison of *Chelidonium majus* L. latex in different phases of plant development // Plant Physiology and Biochemistry. 2017. Vol. 112. Pp. 312–325. DOI: 10.1016/j.plaphy.2017.01.010.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. М., 2018. Т. 4. С. 6606–6613.
9. Gilca M., Gaman L., Panait E., Stoian I., Atanasiu V. *Chelidonium majus* – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings // Forschende Komplementarmedizin. 2010. Vol. 17. N5. Pp. 241–248. DOI: 10.1159/000321397.
10. Táborská E., Bochoráková H., Dostál J., Paulová H. The greater celandine (*Chelidonium majus* L.) – review of present knowledge // Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti. 1995. Vol. 44. N2. Pp. 71–75.
11. Zielińska S., Jezierska-Domaradzka A., Wójciak-Kosior M., Sowa I., Junka A., Matkowski A.M. Greater Celandine's Ups and Downs 21 Centuries of Medicinal Uses of *Chelidonium majus* From the Viewpoint of Today's Pharmacology // Frontiers in Pharmacology. 2018. Vol. 9. Article 299. DOI: 10.3389/fphar.2018.00299.

12. Kuenzel J., Geisler K., Strahl O., Grundtner P., Beckmann M.W., Dittrich R. *Chelidonium majus* and its effects on uterine contractility in a perfusion model // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013. Vol. 169. N2. Pp. 213–217. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.014.
13. Lee J., Shon M.-Y., Jang D.-S., Ha T.-J., Hwang S.-W., Nam S.-H., Seo E.K., Park K.-H., Yang M.-S. Cytotoxic Isoquinoline Alkaloids from *Chelidonium majus* var. asiaticum // Journal of Applied Biological Chemistry. 2005. Vol. 48. N4. Pp. 198–201.
14. Pantano F., Mannocchi G., Marinelli E., Gentili S., Graziano S., Busardò F.P., Luca N.M. di. Hepatotoxicity induced by greater celandine (*Chelidonium majus* L.): a review of the literature // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2017. Vol. 21. Pp. 46–52.
15. Assessment report on *Chelidonium majus* L., herba. European Medicines Agency, 2012. 40 p.
16. Maji A.K., Banerji P. *Chelidonium majus* L. (Greater celandine) – A Review on its Phytochemical and Therapeutic Perspectives // International Journal of Herbal Medicine. 2015. Vol. 3. Pp. 10–27.
17. Han N., Yang Z., Liu Z., Liu H., Yin J. Research Progress on Natural Benzophenanthridine Alkaloids and their Pharmacological Functions: A Review // Natural Product Communications. 2016. Vol. 11. N8. Pp. 1181–1188. DOI: 10.1177/1934578X1601100838.
18. Rogelj B., Popovic T., Ritonja A., Strukelj B., Brzin J. Chelidocystatin, a novel phytocystatin from *Chelidonium majus* // Phytochemistry. 1998. Vol. 49. N6. Pp. 1645–1649. DOI: 10.1016/S0031-9422(98)00281-7.
19. Nawrot R., Musidlak O., Bałdysz S., Węglewska M., Warowicka A., Goździcka-Józefiak A. Chapter Ten – Traditional use and perspectives for the application of plant latex and its constituents in agriculture, medicine and industry – A follow-up of ABR volume 93 “Latex, laticifers and their molecular components from functions to possible applications // Past, Current and Future Topics. Academic Press, 2021. Vol. 100. Pp. 301–327. DOI: 10.1016/bs.abr.2021.01.006.
20. Nawrot R., Barylski J., Lippmann R., Altschmied L., Mock H.-P. Combination of transcriptomic and proteomic approaches helps to unravel the protein composition of *Chelidonium majus* L. milky sap // Planta. 2016. Vol. 244. N5. Pp. 1055–1064. DOI: 10.1007/s00425-016-2566-7.
21. Warowicka A., Popena L., Bartkowiak G., Musidlak O., Litowczenko-Cybulska J., Kuźma D., Nawrot R., Jurga S., Goździcka-Józefiak A. Protoberberine compounds extracted from *Chelidonium majus* L. as novel natural photosensitizers for cancer therapy. // Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology. 2019. Vol. 64. 152919. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152919.
22. Och A., Zalewski D., Komsta Ł., Kołodziej P., Kocki J., Bogucka-Kocka A. Cytotoxic and Proapoptotic Activity of Sanguinarine, Berberine, and Extracts of *Chelidonium majus* L. and *Berberis thunbergii* DC. toward Hematopoietic Cancer Cell Lines // Toxins. 2019. Vol. 11. N9. P. 485. DOI: 10.3390/toxins11090485.
23. Petruczynik A., Tuzimski T., Plech T., Misiurek J., Szalast K., Szymczak G. Comparison of Anticancer Activity and HPLC-DAD Determination of Selected Isoquinoline Alkaloids from *Thalictrum foetidum*, *Berberis* sp. and *Chelidonium majus* Extracts // Molecules. 2019. Vol. 24. N19. P. 3417. DOI: 10.3390/molecules24193417.
24. Fu C., Guan G., Wang H. The Anticancer Effect of Sanguinarine: A Review // Current Pharmaceutical Design. 2018. Vol. 24. N24. Pp. 2760–2764. DOI: 10.2174/1381612824666180829100601.
25. Wei Q., Zhao M., Li X. Extraction of Chelerythrine and its Effects on Pathogenic Fungus Spore Germination // Pharmacognosy magazine. 2017. Vol. 13. N52. Pp. 600–606. DOI: 10.4103/pm.pm_545_16.
26. Seeff L., Stickel F., Navarro V.J. Chapter 35 – Hepatotoxicity of Herbals and Dietary Supplements // Drug-Induced Liver Disease (Third Edition). Boston: Academic Press, 2013. Pp. 631–657. DOI: 10.1016/B978-0-12-387817-5.00035-2.
27. Seidler-Łożykowska K., Kędzia B., Bocianowski J., Gryszczyńska A., Łowicki Z., Opala B., Pietrowiak A. Content of Alkaloids and Flavonoids in Celandine (*Chelidonium majus* L.) Herb at the Selected Developmental Phases // Acta scientiarum Polonorum. Hortorum cultus = Ogródnictwo. 2016. Vol. 15. Pp. 161–172.
28. Bogucka-Kocka A., Zalewski D. Qualitative and quantitative determination of main alkaloids of *Chelidonium majus* L. using thin-layer chromatographic-densitometric method // Acta Chromatographica. 2017. Vol. 29. N3. Pp. 385–397. DOI: 10.1556/1326.2017.29.3.09.
29. Nile S., Wang H., Nile A., Lin X., Dong H., Venkidasamy B., Sieniawska E., Gansukh E., Kai G. Comparative analysis of metabolic variations, antioxidant potential and cytotoxic effects in different parts of *Chelidonium majus* L. // Food and Chemical Toxicology. 2021. Vol. 156. 112483. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112483.
30. Yahyazadeh M., Ratmoyo P., Bittner F., Sato F., Selmar D. Cloning and Characterization of Cheilanthifoline and Stylopine Synthase Genes from *Chelidonium majus* // Plant & Cell Physiology. 2017. Vol. 58. DOI: 10.1093/pcp/pcx077.
31. Krizhanovska V., Sile I., Kronberga A., Nakurte I., Mezaka I., Dambrova M., Pugovics O., Grinberga S. The Cultivation of *Chelidonium majus* L. Increased the Total Alkaloid Content and Cytotoxic Activity Compared with Those of Wild-Grown Plants // Plants. 2021. Vol. 10. N9. Article 1971. DOI: 10.3390/plants10091971.
32. Borghini A., Pietra D., Trapani C. di, Madau P., Lubinu G., Bianucci A.M. Data mining as a predictive model for *Chelidonium majus* extracts production // Industrial Crops and Products. 2015. Vol. 64. Pp. 25–32. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.10.066.
33. Orvos P., Virág L., Tálosi L., Hajdú Z., Csupor D., Jedlinszki N., Szél T., Varró A., Hohmann J. Effects of *Chelidonium majus* extracts and major alkaloids on hERG potassium channels and on dog cardiac action potential – A safety approach // Fitoterapia. 2015. Vol. 100. Pp. 156–165. DOI: 10.1016/j.fitote.2014.11.023.
34. Móricz Á.M., Fornal E., Jesionek W., Majer-Dziedzic B., Choma I.M. Effect-Directed Isolation and Identification of Antibacterial *Chelidonium majus* L. Alkaloids // Chromatographia. 2015. Vol. 78. N9-10. Pp. 707–716. DOI: 10.1007/s10337-015-2870-6.

35. Zielińska S., Wójciak-Kosior M., Dziągwa-Becker M., Gleńsk M., Sowa I., Fijałkowski K., Rurańska-Smutnicka D., Matkowski A., Junka A. The Activity of Isoquinoline Alkaloids and Extracts from *Chelidonium majus* against Pathogenic Bacteria and *Candida* sp. // *Toxins*. 2019. Vol. 11. N7. P. 406. DOI: 10.3390/toxins11070406.
36. Park J.E., Cuong T.D., Hung T.M., Lee I., Na M., Kim J.C., Ryoo S., Lee J.H., Choi J.S., Woo M.H., Min B.S. Alkaloids from *Chelidonium majus* and their inhibitory effects on LPS-induced NO production in RAW264.7 cells. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011. Vol. 21. N23. Pp. 6960–6963. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.09.128.
37. Paulsen J., Yahyazadeh M., Hänsel S., Kleinwächter M., Ibrom K., Selmar D. 13,14-Dihydrocoptisine – The genuine alkaloid from *Chelidonium majus* // *Phytochemistry*. 2015. Vol. 111. Pp. 149–153. DOI: 10.1016/j.phytochem.2015.01.006.
38. Zhang W.-J., You C.-X., Wang C.-F., Fan L., Wang Y., Su Y., Deng Z.-W., Du S.-S. One new alkaloid from *Chelidonium majus* L. // *Natural Product Research*. 2014. Vol. 28. N21. Pp. 1873–1878. DOI: 10.1080/14786419.2014.953497.
39. Kadan G., Gözler T., Shamma M. (-)-Turkiyenine, a New Alkaloid from *Chelidonium majus* // *J. Nat. Prod.* 1990. Vol. 53. N2. Pp. 531–532. DOI: 10.1021/np50068a046.
40. Dostál J., Slavík J., Potáček M., Marek R., Humpa O., Sklenář V., Toušek J., Hoffmann E., Rozenberg R. Structural Studies of Chelirubine and Chelilutine Free Bases // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1998. Vol. 63. Pp. 1045–1055. DOI: 10.1135/cccc19981045.
41. De Rosa S., Di Vincenzo G. Isochelidonine, a benzophenanthridine alkaloid from *Chelidonium majus* // *Phytochemistry*. 1992. Vol. 31. N3. Pp. 1085–1086. DOI: 10.1016/0031-9422(92)80089-W.
42. Benn M., Mitchell R. Structure of didehydrochelidonine // *Canadian Journal of Chemistry*. 1969. Vol. 47. Pp. 3701–3704. DOI: 10.1139/v69-614.
43. Vachnadze N.S., Bozhadze A.D., Berashvili D.T., Bakuridze A.J., Vachnadze V.Y. Alkaloids from *Chelidonium majus* growing in Georgia // *Chemistry of Natural Compounds*. 2012. Vol. 48. N5. Pp. 921–921. DOI: 10.1007/s10600-012-0427-6.
44. Dostál J., Táborská E., Slavík J., Potáček M., Hoffmann E. de. Structure of Chelerythrine Base // *J. Nat. Prod.* 1995. Vol. 58. N5. Pp. 723–729. DOI: 10.1021/np50119a010.
45. Gathungu R.M., Oldham J.T., Bird S.S., Lee-Parsons C.W.T., Vouros P., Kautz R. Application of an integrated LC-UV-MS-NMR platform to the identification of secondary metabolites from cell cultures: benzophenanthridine alkaloids from elicited *Eschscholzia californica* (california poppy) cell cultures // *Anal. Methods*. 2012. Vol. 4. N5. Pp. 1315–1325. DOI: 10.1039/c2ay05803k.
46. Toušek J., Dommissé R., Dostál J., Žák Z., Pieters L., Marek R. Configurations and conformations of sanguinarine and chelerythrine free bases stereoisomers // *Journal of Molecular Structure*. 2002. Vol. 613. N1. Pp. 103–113. DOI: 10.1016/S0022-2860(02)00138-2.
47. Marek R., Toušek J., Dostál J., Slavík J., Dommissé R., Sklenář V. ¹H and ¹³C NMR study of quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids // *Magnetic Resonance in Chemistry*. 1999. Vol. 37. N11. Pp. 781–787. DOI: 10.1002/(SICI)1097-458X(199911)37:11<781::AID-MRC556>3.0.CO;2-H.
48. Miao F., Yang X.-J., Zhou L., Hu H.-J., Zheng F., Ding X.-D., Sun D.-M., Zhou C.-D., Sun W. Structural modification of sanguinarine and chelerythrine and their antibacterial activity // *Natural Product Research*. 2011. Vol. 25. N9. Pp. 863–875. DOI: 10.1080/14786419.2010.482055.
49. Romo-Pérez A., Miranda L.D., Chávez-Blanco A.D., Dueñas-González A., Camacho-Corona M.R. del, Acosta-Huerta A., García A. Mild C(sp³)-H functionalization of dihydrosanguinarine and dihydrochelerythrine for development of highly cytotoxic derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 138. Pp. 1–12. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.06.021.
50. Feng F., Ye F.-Z., Li C.-L., Liu W.-Y., Xie N. Two new benzo phenanthridine isoquinoline alkaloids from *Macleaya cordata* // *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2012. Vol. 10. N5. Pp. 378–382. DOI: 10.1016/S1875-5364(12)60076-4.
51. Tanahashi T., Zenk M.H. New Hydroxylated Benzo[c]phenanthridine Alkaloids from *Eschscholtzia californica* Cell Suspension Cultures // *J. Nat. Prod.* 1990. Vol. 53. N3. Pp. 579–586. DOI: 10.1021/np50069a007.
52. Ishihara Y., Azuma S., Choshi T., Kohno K., Ono K., Tsutsumi H., Ishizu T., Hibino S. Total synthesis of benzo[c]phenanthridine alkaloids based on a microwave-assisted electrocyclic reaction of the aza 6π-electron system and structural revision of broussonpapyrine // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. N6. Pp. 1320–1333. DOI: 10.1016/j.tet.2010.11.066.
53. Cho K.-M., Yoo I.-D., Kim W.-G. 8-hydroxydihydrochelerythrine and 8-hydroxydihydrosanguinarine with a potent acetylcholinesterase inhibitory activity from *Chelidonium majus* L. // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2006. Vol. 29. N11. Pp. 2317–2320. DOI: 10.1248/bpb.29.2317.
54. Watanabe T., Ohashi Y., Yoshino R., Komano N., Eguchi M., Maruyama S., Ishikawa T. Total synthesis of 12-methoxydihydrochelerythrine and anti-tumour activity of its quaternary base: toward an efficient synthetic route for 12-alkoxybenzo[c]phenanthridine bases via naphthoquinone monooxime from 2-benzofuranyl-1-tetralone derivative // *Org. Biomol. Chem.* 2003. Vol. 1. N17. Pp. 3024–3032. DOI: 10.1039/B304216M.
55. Fleming M.J., McManus H.A., Rudolph A., Chan W.H., Ruiz J., Dockendorff C., Lautens M. Concise Enantioselective Total Syntheses of (+)-Homochelidonine, (+)-Chelamidine, (+)-Chelidonine, (+)-Chelamine and (+)-Norchelidonine by a PdII-Catalyzed Ring-Opening Strategy // *Chemistry – A European Journal*. 2008. Vol. 14. N7. Pp. 2112–2124. DOI: 10.1002/chem.200701775.
56. McManus H.A., Fleming M.J., Lautens M. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Homochelidonine by a PdII-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reaction of a meso-Azabicyclic Alkene with an Aryl Boronic Acid // *Angewandte Chemie International Edition*. 2007. Vol. 46. N3. Pp. 433–436. DOI: 10.1002/anie.200603945.

57. Wall M.E., Wani M.C., Taylor H. Plant Antitumor Agents, 27. Isolation, Structure, and Structure Activity Relationships of Alkaloids from *Fagara macrophylla* // *J. Nat. Prod.* 1987. Vol. 50. N6. Pp. 1095–1099. DOI: 10.1021/np50054a014.
58. Le T.N., Gang S.G., Cho W.-J. A facile synthesis of benzo[c]phenanthridine alkaloids: oxynitidine and oxysanguinarine using lithiated toluamide–benzonitrile cycloaddition // *Tetrahedron Letters.* 2004. Vol. 45. N13. Pp. 2763–2766. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.02.031.
59. Dostál J., Marek R., Slavík J., Táborská E., Potáček M., Sklenář V. Sanguinarine pseudobase: re-examination of NMR assignments using gradient-enhanced spectroscopy // *Magnetic Resonance in Chemistry.* 1998. Vol. 36. N11. Pp. 869–872. DOI: 10.1002/(SICI)1097-458X(1998110)36:11<869::AID-OMR380>3.0.CO;2-8.
60. Dostál J., Bochořáková H., Táborská E., Slavík J., Potáček M., Buděšínský M., Hoffmann E. de. Structure of Sanguinarine Base // *J. Nat. Prod.* 1996. Vol. 59. N6. Pp. 599–602. DOI: 10.1021/np960356h.
61. Blaskó G., Cordell G.A., Bhamarapravati S., Beecher C.W.W. Carbon 13 nmr assignments of berberine and sanguinarine // *Heterocycles.* 1988. Vol. 27. Pp. 911–916. DOI: 10.3987/COM-87-4421.
62. Warowicka A., Qasem B., Dera-Szymanowska A., Wołuń-Cholewa M., Florczak P., Horst N., Napierała M., Szymanowski K., Popenda Ł., Bartkowiak G., Florek E., Goździcka-Józefiak A., Młynarz P. Effect of Protoberberine-Rich Fraction of *Chelidonium majus* L. on Endometriosis Regression // *Pharmaceutics.* 2021. Vol. 13. N7. Article 931. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070931.
63. Daskalova E., Iskrenova E., Kiryakov H.G., Evstatieva L. Minor alkaloids of *Glaucium flavum* // *Phytochemistry.* 1988. Vol. 27. N3. Pp. 953–955. DOI: 10.1016/0031-9422(88)84134-7.
64. Krane B.D., Fagbule M.O., Shamma M., Gözler B. The Benzophenanthridine Alkaloids // *Journal of Natural Products.* 1984. Vol. 47. N1. Pp. 1–43. DOI: 10.1021/np50031a001.
65. Tin-Wa M., Kim H.K., Fong H.H., Farnsworth N.R. The structure of chelidimerine, a new alkaloid from *Chelidonium majus* // *Lloydia.* 1972. Vol. 35. N1. Pp. 87–89.
66. Cushman M., Choong T.-C., Valko J.T., Koleck M.P. Total synthesis of (±)-chelidonine // *The Journal of Organic Chemistry.* 1980. Vol. 45. N25. Pp. 5067–5073. DOI: 10.1021/jo01313a011.
67. Bozhadze A., Mshvildadze V., Vachnadze V., Tsitsishvili V., Bakuridze A. Analytical studies of (+)-chelidonine, protopine, and l-stylopine in *Chelidonium majus* growing in georgia using high-performance liquid chromatography // *Chemistry of Natural Compounds.* 2011. Vol. 47. N3. Pp. 477–480. DOI: 10.1007/s10600-011-9971-8.
68. Wu T.-S., Leu Y.-L., Kuoh C.-S., Jiang S.-D., Chen C.-F., Lee K.-H. Cytotoxic Principles from *Saussurea lappa* and *Corydalis turtshaninovicii* f. *Yanhusuo* // *Journal of the Chinese Chemical Society.* 1997. Vol. 44. N3. Pp. 357–359. DOI: 10.1002/jccs.199700053.
69. Cheng P., Wang B., Liu X., Liu W., Kang W., Zhou J., Zeng J. Facile synthesis of tetrahydroprotoberberine and protoberberine alkaloids from protopines and study on their antibacterial activities // *Natural Product Research.* 2014. Vol. 28. N7. Pp. 413–419. DOI: 10.1080/14786419.2013.867344.
70. Dostál J., Man S., Sečkářová P., Hulová D., Nečas M., Potáček M., Toušek J., Dommissie R., Van Dongen W., Marek R. Berberine and coptisine free bases // *Journal of Molecular Structure.* 2004. Vol. 687. N1. Pp. 135–142. DOI: 10.1016/j.molstruc.2003.09.018.
71. Kim J.H., Ryu Y.B., Lee W.S., Kim Y.H. Neuraminidase inhibitory activities of quaternary isoquinoline alkaloids from *Corydalis turtshaninovicii* rhizome // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2014. Vol. 22. N21. Pp. 6047–6052. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.09.004.
72. Li W., Jiang M., Chen W., Chen Y., Yang Z., Tang P., Chen F. Total Synthesis of (-)-Canadine, (-)-Rotundine, (-)-Sinactine, and (-)-Xylopinine Using a Last-Step Enantioselective Ir-Catalyzed Hydrogenation // *J. Org. Chem.* 2021. Vol. 86. N12. Pp. 8143–8153. DOI: 10.1021/acs.joc.1c00602.
73. Niu X.-F., Xu H.-B., Liu X., Fan T., Qi L. Isoquinoline Alkaloids from *Corydalis impatiens* // *Chemistry of Natural Compounds.* 2013. Vol. 49. N1. Pp. 187–189. DOI: 10.1007/s10600-013-0554-8.
74. Zhou S., Tong R. A General, Concise Strategy that Enables Collective Total Syntheses of over 50 Protoberberine and Five Aporhoadane Alkaloids within Four to Eight Steps // *Chemistry – A European Journal.* 2016. Vol. 22. N21. Pp. 7084–7089. DOI: 10.1002/chem.201601245.
75. Zhou Q., Liu Y., Wang X., Di X. Microwave-assisted extraction in combination with capillary electrophoresis for rapid determination of isoquinoline alkaloids in *Chelidonium majus* L. // *Talanta.* 2012. Vol. 99. Pp. 932–938. DOI: 10.1016/j.talanta.2012.07.061.
76. Rahman A., Ahmed S., Bhatti M., Choudhary M. Alkaloidal constituents of *Fumaria indica* // *Phytochemistry.* 1995. Vol. 40. N2. Pp. 593–596. DOI: 10.1016/0031-9422(95)00038-9.
77. Jayakumar J., Cheng C.-H. Direct Synthesis of Protoberberine Alkaloids by Rh-Catalyzed C-H Bond Activation as the Key Step // *Chemistry – A European Journal.* 2016. Vol. 22. N5. Pp. 1800–1804. DOI: 10.1002/chem.201504378.
78. Siatka T., Adamcová M., Opletal L., Cahlíková L., Jun D., Hrabínová M., Kuneš J., Chlebek J. Cholinesterase and Prolyl Oligopeptidase Inhibitory Activities of Alkaloids from *Argemone platyceras* (Papaveraceae) // *Molecules.* 2017. Vol. 22. N7. Article 1181. DOI: 10.3390/molecules22071181.
79. Kubala M., Vacek J., Popa I., Janovská M., Kosina P., Ulrichová J., Trávníček Z., Šimánek V. The fluorescence properties and NMR analysis of protopine and allocryptopine // *Journal of Luminescence.* 2011. Vol. 131. N7. Pp. 1340–1345. DOI: 10.1016/j.jlumin.2011.02.038.
80. Simoes-Pires C., Hostettmann K., Haouala A., Cuendet M., Falquet J., Graz B., Christen P. Reverse pharmacology for developing an anti-malarial phytomedicine. The example of *Argemone mexicana* // *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance.* 2014. Vol. 4. N3. Pp. 338–346. DOI: 10.1016/j.ijpddr.2014.07.001.

81. Wang X., Dong H., Shu X., Zheng Z., Yang B., Huang L. Large-Scale Separation of Alkaloids from *Corydalis bungeana* Turcz. by pH-Zone-Refining Counter-Current Chromatography // *Molecules*. 2012. Vol. 17. N12. Pp. 14968–14974. DOI: 10.3390/molecules171214968.
82. Judd K.E., Mahon M.F., Caggiano L. Efficient Synthesis of Tetrahydro-β-carbolin-1-one and Dihydroisoquinolin-1-one Derivatives as Versatile Intermediates // *Synthesis*. 2009. Vol. 16. Pp. 2809–2817. DOI: 10.1055/s-0029-1216904.
83. Gozler T., Gozler B., Weiss I., Freyer A.J., Shamma M. (+)-Turkiyenine: an unusual extension of the biogenetic sequence for the isoquinoline alkaloids // *J. Am. Chem. Soc.* 1984. Vol. 106. N20. Pp. 6101–6102. DOI: 10.1021/ja00332a069.
84. Holzbach J.C., Lopes L.M.X. Aristolactams and Alkamides of *Aristolochia gigantea* // *Molecules*. 2010. Vol. 15. N12. Pp. 9462–9472. DOI: 10.3390/molecules15129462.
85. Díaz J.G., Tuenter E., Arranz J.C.E., Maury G.L., Cos P., Pieters L. Antimicrobial activity of leaf extracts and isolated constituents of *Croton linearis* // *Journal of Ethnopharmacology*. 2019. Vol. 236. Pp. 250–257. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.049.
86. Karimova S.U., Israilov I.A., Yunusov M.S., Yunusov S.Y. Alkaloids of *Glaucium fimbriigerum* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1980. Vol. 16. N2. Pp. 177–180. DOI: 10.1007/BF00638780.
87. Firth J.D., Canipa S.J., Ferris L., O'Brien P. Gram-Scale Synthesis of the (-)-Sparteine Surrogate and (-)-Sparteine // *Angewandte Chemie International Edition*. 2018. Vol. 57. N1. Pp. 223–226. DOI: 10.1002/anie.201710261.
88. Deng A.-J., Zhang H.-J., Li Q., Li Z.-H., Zhang Z.-H., Wu L.-Q., Li L., Qin H.-L. Six scalemic mixtures of 6-monosubstituted dihydrobenzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus* and optically active structures of enantiomers // *Phytochemistry*. 2017. Vol. 144. Pp. 159–170. DOI: 10.1016/j.phytochem.2017.09.009.
89. Sun B., Assani I., Wang C.-G., Wang M.-X., Liu L.-F., Li Y., Yan G., Yang Y.-R., Chen Z., Liao Z.-X. Two new alkaloids from Tibetan medicine of *Hypocoum leptocarpum* // *Natural Product Research*. 2021. Pp. 1–7. DOI: 10.1080/14786419.2021.1937154.
90. Государственная фармакопея СССР. 11- издание. М., 1990. Т. 2. С. 309–311.