Химия растительного сырья. 2026. №3. С. 353–362.
Khimiya rastitel'nogo syr'ya, 2026, no. 3, pp. 353–362
DOI: 10.14258/jcprm.20260316960

УДК 547.672. 633.511:631.8

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОИЗВОДСТВА СКИММИАНИНА ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *HAPLOPHYLLUM PERFORATUM*

© ***Р.А. Ботиров*, Ш.Р. Нигманова, А.З. Садиков, Р.М. Халилов, Ш.Ш. Сагдуллаев***

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 100170, Узбекистан, botiroovr@mail.ru

С целью очистки скиммианина от сопутствующих веществ подобраны оптимальные условия процесса очистки экстракта из надземной части *Haplophyllum perforatum,* полученного экстракцией 80% этиловым спиртом. Для осаждения фенольных соединений предложен процесс отстаивания кубового остатка в течение 24 ч после концентрирования экстракта до 10% остатка от первоначального объема и подкисления до pH 5. Установлено, что после осаждения фенольных соединений для удаления сопутствующих веществ гидрофобного характера достаточно трехкратной обработки хлороформом кубового остатка с pH 5 и последовательной пятикратной экстракции скиммианина хлороформом из водного раствора алкалоидов с pH 10. Для удаления минорных алкалоидов предложена обработка суммы алкалоидов ацетоном в соотношении 1 : 5 при кипячении, которая обеспечивает получение технического скиммианина с содержанием 92%. Выявлено, что перекристаллизация технического скиммианина из смеси метанола с хлороформом в объемном соотношении 1 : 3 дает возможность получить скиммианин с чистотой не менее 99%. На основе полученных результатов разработана технологическая схема производства скиммианина из надземной части цельнолистника исколотого с выходом 80% скиммианина от содержания в сырье.

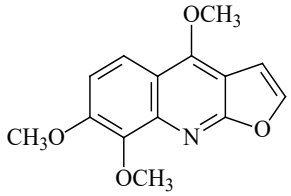
Ключевые слова: Цельнолистник исколотый, *Haplophyllum perforatum*, скиммианин, экстракция, очистка, кристаллизация, технология.

Для цитирования: Ботиров Р.А., Нигманова Ш.Р., Садиков А.З., Халилов Р.М., Сагдуллаев Ш.Ш. Технологические аспекты производства скиммианина из надземной части *Haplophyllum perforatum* // Химия растительного сырья. 2026. №3. С. 353–362. https://doi.org/10.14258/jcprm.20260316960.

Введение

Скиммианин представляет собой фурохинолиновый алкалоид (4,7,8-триметокси фуро[2,3-b]хинолин) и обладает многочисленными фармакологическими свойствами, такими как цитотоксическая, антимикробная, противовоспалительная, ацетилхолинэстеразная и антитромбоцитарная активность [1–3]. По показателям острой токсичности скиммианин относится к малотоксичным соединениям: LD_{50} при внутрибрюшинном введении (мыши) составляет 160 мг/кг, при подкожном — более 600 мг/кг, при пероральном – более 1000 мг/кг [4].

Скиммианин впервые выделен из стебля *Skimmia japonica* [5]. На сегодняшний день скиммианин выделен из различных видов растений, таких как *Acronychia baueri*, *A. laurifolia*, *A. oligophylebia*, *A. pedunculata* [6, 7], *Aegle marmelos* [8, 9], *Choisya ternata* [10], *Decatropis bicolor* [11], *Dictamus albus* и D. angustifolius [12], *Esenbeckia febrifuga*, *E. leiocarpa*, *Phellodendron amurense*, *Raulinoa echinata*, *Evodia merrillii*, *Medicosma leratii*, *Monnieria trifolia*, *Ticorea longiflora*, *Fagara mayu*, *Stauranthus perforatus*, *Hortia regia*, *Sigmatanthus trifoliatus*, *Toddalia asiatica*, *Vepris glomerata*, *V. Punctata* and *Ruta graveolens* [13–18], *Zanthoxylum caribaeum*, *Z. dimoncillo* и *Z. fagara*, *Z. Rhoifolium*, *Z. schinifolium* [19].



Скиммианин
Эмпирическая формула $C_{14}H_{13}NO_4$
Молекулярная массаса 259.261 g/mol
Температура плавления 177 °C

* Автор, с которым следует вести переписку.

Одним из представителей растений, содержащих скиммианин, является *Haplophyllum perforatum* (M.Bieb.) Kar. & Kir. – Цельнолистник исколотый, имеющий большие запасы в горных массивах Республики Узбекистан [20]. В Узбекистане произрастают 16 видов рода *Haplophyllum* Juss. (целый лист). Их экологический оптимум – адыры и предгорья. В пустынной зоне встречается 7 видов, некоторые из них отмечены лишь на ограниченных территориях. Растение анализировали морфологически и анатомически как сырье [21]. В результате научных исследований, проведенных в отделе фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, установлено, что алкалоид скиммианин обладает комплексным психоактивирующим свойством, противодействующим каталепсии галопиридола в дозах со слабой токсичностью (1/500–1/5000 ЛД50). Показано, что он сильнее амитриптилина, который в настоящее время применяется в медицинской практике в плане повышения двигательной активности экспериментальных животных. В экспериментах установлено, что М-холиноблокирующее свойство скиммианина, полученного из растительного сырья, отличается от препарата амитриптилина. М-холиноблокирующее свойство препарата амитриптилина имеет дополнительные побочные эффекты, т.е. свойства, нарушающие умственные способности, вызывающие тахикардию, ухудшающие зрение. Эти отрицательные свойства не наблюдаются в опытах, проведенных с алкалоидом скиммианином. Таким образом, можно сделать вывод, что препарат скиммианин превосходит препарат амитриптилин по антидепрессивным свойствам [22]. По количеству выделенных алкалоидов и их структурному разнообразию виды рода *Haplophyllum* уникальны, так как содержат новых представителей почти всех известных разновидностей хинолиновых алкалоидов, которыми богаты растения семейства Рутовых, а также своеобразные хинолиновые алкалоиды, не встречающиеся в растениях других родов этого семейства. Ценные алкалоиды в видах *Haplophyllum* встречаются преимущественно в листе и в небольшом количестве в стебле, а также накапливаются в завязи и локализуются в семенах [23]. Скиммианин является главным алкалоидом в надземных частях растения Цельнолистника исколотого, содержание которого доходит до 50–70% от общей суммы алкалоидов и 0.32% от сухой массы сырья [24].

Цель исследования – разработка технологии производства субстанции скиммианина из надземной части цельнолистника исколотого.

Экспериментальная часть

В разрабатываемой субстанции содержание скиммианина должно быть не менее 99.0%.

Для проведения экспериментов была заготовлена надземная часть (н/ч) цельнолистника исколотого, собранного в период оплодотворения в период 10–20 мая 2023 года в горах Бабатаг (Сурхандарьинская область Республики Узбекистан).

Количественный анализ симмианина проводили методом ВЭЖХ в условиях, приведенных в литературе [24, 25].

Содержание экстрактивных веществ в растворах или жидких экстрактах определяли гравиметрическим методом согласно требованиям Государственной фармакопеи РФ XV издания [26]. Определенный объем исследуемого раствора (экстракта) упаривали до сухого остатка и высушивали при температуре 100–105 °С до постоянной массы. Результаты выражали в процентах по отношению к исходному объему образца.

Исследования проводили по стадиям технологического цикла, учитывая различия химического состава н/ч цельнолистника исколотого.

Оптимальными условиями экстракции скиммианина из надземной части *цельнолистника исколотого* являются шестикратная экстракция сырья частицами размером 5–7 мм 80% этиловым спиртом при комнатной температуре (20–30 °С) [21, 27]. С этой целью для изучения условий удаления сопутствующих веществ и извлечения скиммианина из водного раствора 17.0 кг сырья экстрагировали 80% этиловым спиртом шестикратно: первый контакт фаз осуществляли при гидромодуле 1 : 3 (51.0 л), последующие – при гидромодуле 1 : 2.5 (по 43.0 л) при комнатной температуре, настаивая каждый раз 6 часов. Полученные спиртовые извлечения упаривали до 39.0–40.0 л остатка, что составило около 15% от первоначального объема экстракта. Для осаждения фенольных соединений в кубовый остаток добавляли 2.0–2.1 л 10% раствора серной кислоты до значения pH 5 и оставляли на 24 ч. После этого осадок отфильтровывали, а фильтрат разделяли на семнадцать равных порций для последующего использования в экспериментах:

– для подбора растворителя для экстракции скиммианина из кубового остатка, первые 4 порции водного раствора алкалоидов загружали в четыре разделительных колонны объемом 3 л. В каждую колонну добавляли

15.0–16.0 л 25% водного раствора аммиака до pH 12. Из каждой колонны алкалоиды экстрагировали шестикратно хлороформом, этилацетатом, диэтиловым эфиром и гексаном в объемном соотношении 1 : 1. Экстракты из каждой колонны соответственно объединяли и анализировали выход скиммианина;

– для изучения зависимости pH среды на выход скиммианина из кубового остатка, 5–10 порции водно-кубового остатка загружали в шесть разделительных колонн объемом 3 л. В 6–10 колонны добавляли 25% водного раствора аммиака до достижения значения pH от 7 до 12. Из каждой колонны алкалоиды экстрагировали шестикратно хлороформом в объемном соотношении 1 : 1. Хлороформные экстракты из каждой колонны соответственно объединяли и анализировали выход скиммианина;

– для изучения зависимости степени сгущения экстракта на выход скиммианина из кубового остатка, 11 и 12 порции водного раствора алкалоидов разбавляли водой при расчете остатка 20 и 25% соответственно от начального объема экстракта и загружали в разделительные колонны. 13-порцию (с остатком 15% от начального объема экстракта) прямо загружали в третью колонну. 14 и 15 порции концентрировали при расчете остатка 10 и 5% соответственно от начального объема экстракта и загружали в четвертую и пятую колонны. В каждую колонну добавляли 25% водного раствора аммиака до pH 10 и алкалоиды экстрагировали шестикратно хлороформом в объемном соотношении 1 : 1. Экстракты из каждой колонны соответственно объединяли и анализировали выход скиммианина;

– для изучения динамики обработки кубового остатка хлороформом 16 порцию водного раствора алкалоидов с значением pH 5 пятикратно обрабатывали хлороформом в объемном соотношении 1 : 1. Затем в очищенный раствор алкалоидов добавляли 25% водного раствора аммиака до pH 10 и шестикратно экстрагировали алкалоиды хлороформом в объемном соотношении 1 : 1. Каждое хлороформное извлечение высушивали отдельно и анализировали на выход экстрактивных веществ и скиммианина.

– для изучения динамики извлечения алкалоидов 10% раствором серной кислоты из хлороформного экстракта семнадцатую порцию водного раствора алкалоидов с pH 5 трехкратно обрабатывали хлороформом, затем очищенный раствор довели до показателя pH 10 и четырехкратно экстрагировали алкалоиды хлороформом. Хлороформные экстракты объединяли, концентрировали до 1/3 части и алкалоиды пятикратно экстрагировали 10% раствором серной кислоты. Кислые растворы объединяли и добавляли 25% водного раствора аммиака до pH 10. Из щелочного раствора алкалоиды экстрагировали четырехкратно. Затем хлороформные экстракты объединяли, сгущали, сушили и определяли выход целевого продукта.

Подбор оптимальных условий процесса кристаллизации скиммианина определяли по методике [28]. Для этого по 10 г технического скиммианина кристаллизовали в системах хлороформ – метанол в различных соотношениях. Выпавшие кристаллы отделяли, высушивали при температуре 90 °С и анализировали.

Обсуждение результатов

В воздушно-сухом сырье установлено содержание скиммианина на уровне 0.45%. Влажность сырья составила 8%, что соответствует требованиям к качеству лекарственного растительного сырья и обеспечивает его стабильность при хранении. Содержание общей золы достигало 7%, при этом доля золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не превышала 0.7%, что свидетельствует о незначительном количестве минеральных примесей. Количество органической примеси составило 1.4%, а минеральной – 0.8%, что указывает на удовлетворительную степень очистки исследуемого сырья.

При разработке методов получения скиммианина учитывали сложный состав н/ч *H. perforatum*, поскольку показано, что помимо алкалоидов она содержит преимущественно фенольные соединения – кумарины, флавоноиды и лигнаны. Среди кумаринов идентифицированы скополетин, скополин и их производные – хаплоперозиды A–E. Основными флавоноидами являются хаплогенин и лимоцитрин, а также их гликозиды, неогесперидозиды и ацетилированные производные. Хаплогенин представляет собой 3-О-метиловый эфир госсипетина, а лимоцитрин – 3,8-ди-О-метиловый эфир госсипетина. Во всех гликозидах углеводный остаток присоединен к 7-ОН-группе агликона. Из лигнанов выявлен эудесмин [29]. Кроме того, химический состав растения включает 64.0% полисахаридов, 11.8% лигнина, 1.9% белков и 2.2% жиро-восковой фракции [30].

Исходя из химического состава надземной части *H. perforatum*, в экстракте помимо скиммианина присутствуют другие алкалоиды, углеводы, кумарины, флавоноиды и лигнаны, которые выступают в качестве сопутствующих веществ как гидрофобного, так и гидрофильного характера. В связи с этим очистку сгущенного экстракта из н/ч цельнолистника исколотого осуществляли с использованием метода

жидкостно-жидкостной экстракции. Основным приемом этой очистки является правильный подбор полярности растворителей на различных стадиях технологического цикла обработки полупродуктов, так как степень растворимости веществ в растворителях зависит от силы молекулярного взаимодействия между ними. В качестве растворителя для очистки экстракта от сопутствующих веществ и для извлечения действующих веществ применяют органические растворители или их смеси, несмешивающиеся с водой, такие как гексан, экстракционный бензин, хлороформ, этилацетат, бутанол и др.

Как известно из литературы, в большинстве случаев в растениях алкалоиды находятся в виде солей различных органических кислот. Поэтому при экстракции алкалоидов из водных растворов необходимо перевести алкалоиды в основания. Для этого pH водного раствора алкалоидов обычно доводят до щелочной среды [31]. Исходя из вышеизложенного, с целью разработки способа удаления сопутствующих веществ гидрофильного характера, исследование проводили по подбору селективного экстрагента для извлечения скиммианина из кубового остатка экстракта н/ч цельнолистника исколотого, имеющего pH 12. На основе результатов выявили, что извлекающие способности хлороформа и диэтилового эфира почти одинаковы и высоки, чем у этилацетата и гексана. При проведении экспериментов установили, что потеря диэтилового эфира большее на 20%, чем хлороформа. Кроме того, стоимость хлороформа в 10 раз дешевле, чем диэтилового эфира. В связи с этим для жидкостно-жидкостной экстракции скиммианина из кубового остатка экстракта н/ч цельнолистника исколотого, полученного 80% этиловым спиртом, выбрали хлороформ (табл. 1).

Далее исследование продолжали по подбору значения pH среды кубового остатка экстракта н/ч цельнолистника исколотого при извлечении скиммианина, и установили, что в интервале pH 10–12 выход скиммианина почти одинаковый и максимальный. При обработке кубового раствора, имеющего значение pH 5, скиммианин не извлекается, при этом выход экстрактивных веществ меняется незначительно. Исходя из этого пришли к выводу, что для удаления сопутствующих веществ гидрофобного характера, после осаждения фенольных соединений, фильтрат с pH 5 в начале необходимо обработать хлороформом, затем добавлять щелочной раствор до pH 10 и экстрагировать алкалоиды хлороформом. При этом сопутствующие вещества гидрофильного характера остаются в маточном растворе, а скиммианин переходит в хлороформ (рис. 1).

Таблица 1. Влияние вида экстрагента на выход скиммианина из кубового остатки

Растворитель	Выход скиммианина, %	
	к массе сырья	от содержания в сырье
Хлороформ	0.418	92.89
Этилацетат	0.182	40.44
Диэтиловый эфир	0.419	93.11
Гексан	0.042	9.33

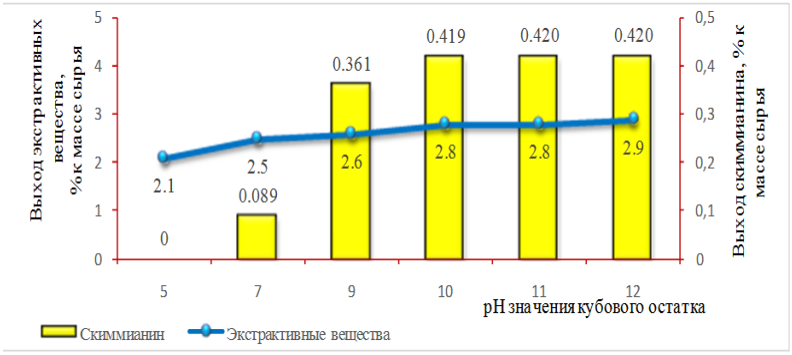


Рис. 1. Влияние pH кубового остатка на выход скиммианина при экстракции хлороформом

Сгущенность кубового остатка является одним из важнейших влияющих факторов на процесс жидкостно-жидкостной экстракции биологически активных веществ. Чем концентрированнее кубовый остаток, тем сложнее отделить экстракционную фазу от целевой, поскольку высокая концентрация может привести к образованию эмульсий или других сложных структур. Кроме того, при высокой концентрации вещества в остатке процесс диффузии может замедлиться, так как разница в концентрации между фазами станет менее выраженной. В некоторых случаях из-за высокой концентрации в кубовом остатке полезные компоненты могут «застревать» в этой фазе, снижая общую эффективность процесса. С другой стороны, если концентрация кубового остатка низкая, то процесс экстракции может стать менее эффективным, так как экстракция

будет происходить в основном на поверхности, а не в объеме фазы. В связи с этим нами проведены исследования по оптимизации степени сгущения кубового остатка, на основе результатов которых выявили, что концентрирование экстракта менее 10% от первоначального объема способствует повышению сопутствующих веществ в хлороформном извлечении. Это объясняется тем, что недостаточное концентрирование приводит к частичному остатку этилового спирта в кубовом остатке, который при дальнейшем не дает возможность максимального осаждения фенольных соединений. Кроме того, наличие этилового спирта в кубовом остатке приведет к образованию смеси этилового спирта с хлороформом, которая также приводит к извлечению сопутствующих веществ при жидкостно-жидкостной экстракции. Концентрирование более 10% от первоначального объема экстракта привело к частичному прилипанию экстрактивных веществ к теплообменнику выпарного аппарата и к образованию стойкой эмульсии при жидкостно-жидкостной экстракции. Таким образом, установили, что для экстракции скиммианина кубовый остаток экстракта н/ч цельнолистника исколотого, полученного 80% этиловым спиртом, необходимо концентрировать до 10% от первоначального объема (табл. 2).

Установили, что для удаления сопутствующих веществ раствор алкалоидов, имеющий pH 5, достаточна трехкратная обработка хлороформом и последовательно после приведения pH 10 – четырехкратная экстракция скиммианина с хлороформом (рис. 2).

Далее из хлороформного экстракта алкалоиды экстрагировали 10% раствором серной кислоты (H_2SO_4). На основании результатов исследований установили, что достаточно четерехкратной экстракции скиммианина 10% раствором H_2SO_4 из хлороформного экстракта в объемном соотношении кислый раствор : хлороформный экстракт – 1 : 5. Кислый раствор подщелачивали до pH 10 и четырехкратно экстрагировали алкалоиды хлороформом, сгущали, сушили при температуре не более 60 °C. В результате получили высушенную сумму алкалоидов, содержащую 85% скиммианина, и сопутствующие вещества эвоксина – 5%, а также минорные алкалоиды эводин, метилэвоксин, гликоперин, хапламин, перфамин в сумме до 8%. Для удаления этих сопутствующих веществ сумму алкалоидов очищали ацетоном при кипячении. Установили, что обработка суммы алкалоидов ацетоном в соотношении 1 : 5 позволяет удалить все минорные алкалоиды и до 40% эвосина от содержания в сумме. При этом получили технический скиммианин с содержанием 92% скиммианина и 3% эвосина.

Технический скиммианин очищали от эвосина способом перекристаллизации. Поэтому для получения продукта с чистотой более 99% исследовали процесс кристаллизации (табл. 3).

Из таблицы 3 следует, что с повышением доли метанола выход скиммианина повышается, а содержание скиммианина в готовом продукте снижается. При увеличении количества хлороформа технический скиммианин полностью не растворился и пропорционально снижался выход субстанции. Желаемый результат получен при кристаллизации технического скиммианина из смеси метанола с хлороформом в объемном соотношении 1 : 3.

На основании полученных результатов разработана технологическая схема производства скиммианина из н/ч цельнолистника исколотого, обеспечивающая чистоту не менее 99% при выходе 0.36% от воздушно-сухой массы сырья (рис. 3).

Таблица 2. Влияние степени сгущения экстракта на выход скиммианина при экстракции хлороформом

Степень сгущения экстракта, % от первоначального объема экстракта	Выход скиммианина, %	
	к массе сырья	от содержания в сырье
5	0.382	84.89
10	0.418	92.89
15	0.406	90.22
20	0.388	86.22
25	0.356	79.11

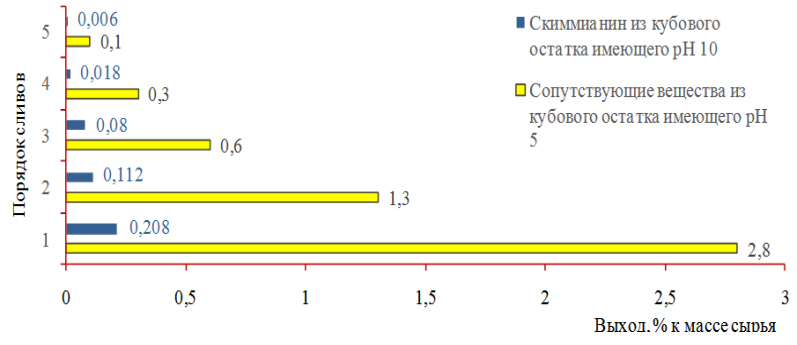


Рис. 2. Динамика очистки от сопутствующих веществ и извлечения скимминанина

Таблица 3. Выбор растворителя для кристаллизации скимминанина

Система растворителей	Выход субстанции, % к массе сырья	Содержание скимминанина в субстанции, %
Метанол–хлороформ (1 : 1)	0.41	97.3
Метанол–хлороформ (1 : 2)	0.38	97.8
Метанол–хлороформ (1 : 3)	0.36	99.3
Метанол–хлороформ (1 : 4)	0.31	99.4

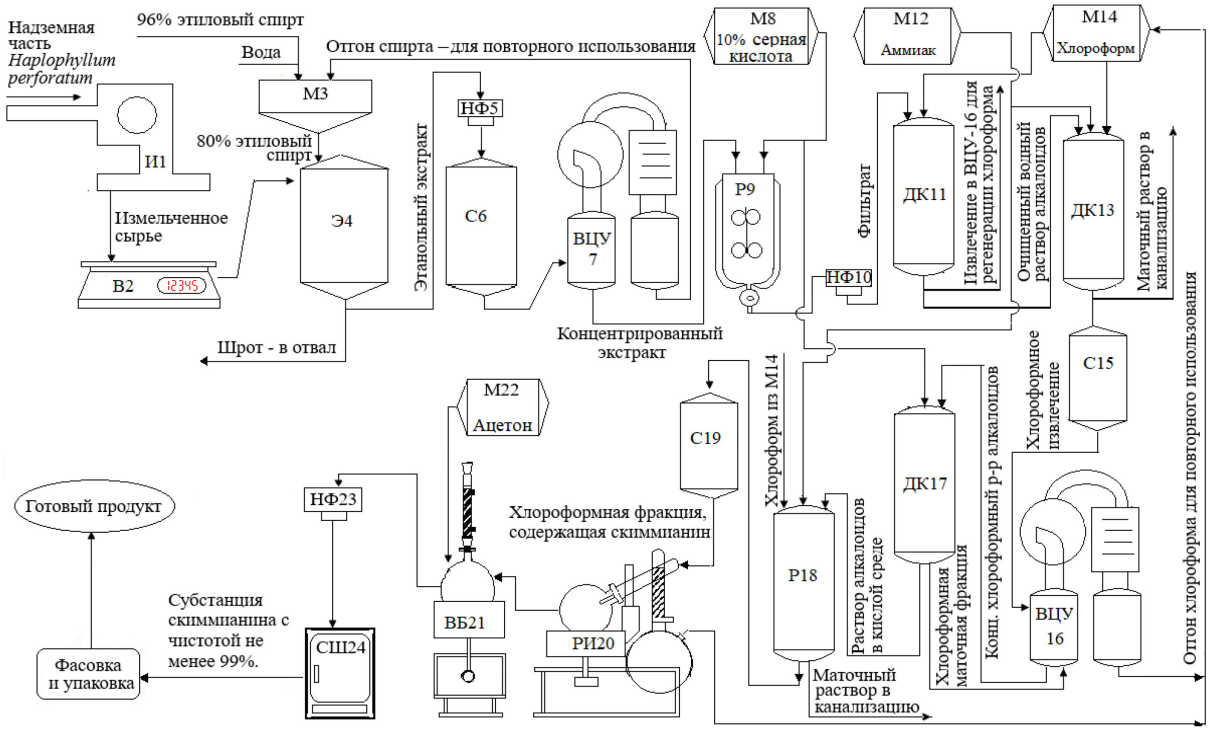


Рис. 3. Аппаратурная схема производства скимминанина из н/ч цельнолистника исколотого
И1 – мельница; В2 – весы; М3, М8, М12, М14, М22 – мерники; Э4 – экстрактор; НФ5, НФ10, НФ23 – нутч-фильтры; С6, С15, С19 – сборники; ВЦУ7, ВЦУ16 – вакуум-циркуляционные выпарные аппараты; Р9, Р18 – реакторы; ДК11, ДК13, ДК17 – делительные колонки; РИ20 – ротационный испаритель; ВБ21 – водяная баня; СШ24 – сушильный шкаф

Разработанная технология апробирована на полупромышленных установках Опытного производства Института химии растительных веществ АН РУз с получением 5 серий субстанции скимминанина. При получении образцов субстанции проведен постадийный контроль производства скимминанина (табл. 4).

Из таблицы 4 следует, что выход скимминанина по предложенной технологии составляет 80.0% от содержания в сырье.

Таблица 4. Постадийный контроль производства скиммианина

Стадии технологического процесса	Выход суммы скиммианина, в %	
	К массе сырья	От содержания в сырье
Сырье (н/ч цельнолистник исколотый)	0.450	100.0
Спиртовый экстракт	0.432	96.0
Шрот	0.018	4.0
Кубовый остаток	0.432	96.0
Хлороформный экстракт при экстракции кубового остатка с pH 5	–	–
Хлороформный экстракт при экстракции кубового остатка с pH 10	0.418	92.9
Щелочной маточный раствор	0.014	3.1
Кислотный экстракт	0.409	90.9
Хлороформный маточный раствор	0.009	2.0
Высушенная сумма алкалоидов	0.401	89.1
Щелочной маточный раствор (pH 10)	0.008	1.8
Технический скиммианин	0.382	84.9
Ацетоновое извлечение	0.019	4.2
Субстанция скиммианина	0.360	80.0
Маточный расвор после кристаллизации	0.022	4.9

Выводы

1. Для осаждения фенольных соединений предложен процесс отстаивания в течение 24 ч после подкисления кубового остатока экстракта из н/ч цельнолистника исколотого до pH 5.

2. Для очистки кубового остатка экстракта из н/ч цельнолистника исколотого от сопутствующих веществ гидрофобного и гидрофильного характера предложена трехкратная обработка хлороформом раствора алкалоидов имеющий pH 5 с последующей подщелачивание до pH 10 и пятикратная экстракция скиммианина с хлороформом.

3. Установлено, что для очистки скиммианина от сопутствующих алкалоидов предложена обработка суммы алкалоидов ацетоном в соотношении 1 : 5 при кипячении.

4. Выявлено, что перекристаллизация технического скиммианина из смеси метанола с хлороформом в объемном соотношении 1 : 3 дает возможность получить скиммианин с чистотой не менее 99%.

Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы предоставите соответствующие ссылки на автора(ов), источник и Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Chen I.S., Tsai I.W., Teng C.M., Chen J.J., Chang Y.L., Ko F.N., Lu M.C., Pezzuto J.M. Pyranoquinoline alkaloids from *Zanthoxylum simulans* // Phytochemistry. 1997. Vol. 46(3). Pp. 525–529. https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00280-X.
2. Yoon J.S., Jeong E.J., Yang H., Kim S.H., Sung S.H., Kim Y.C. Inhibitory alkaloids from *Dictamnus dasycarpus* root barks on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 cells // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2012. Vol. 27(4). Pp. 490–494. https://doi.org/10.3109/14756366.2011.598151.
3. Murugan N., Srinivasan R., Murugan A., Kim M., Natarajan D. *Glycosmis pentaphylla* (Rutaceae): A natural candidate for the iso lation of potential bioactive arborine and skimmianine compounds for controlling multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* // Front. Public Health. 2020. Vol. 8. 176. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00176.
4. L6046 – SKIMMIANINE. [Электронный ресурс]. URL: https://latoxan.com/moleculars_product.php?id=777&n=17.
5. Adamska-Szewczyk A., Glowniak K., Baj T. Furochinoline alkaloids in plants from Rutaceae family – a review // Curr. Issues Pharm. Med. Sci. 2016. Vol. 29(1). Pp. 33–38. https://doi.org/10.1515/cipms-2016-0008.

6. Bowen I.H., Dennis R., Osborne S.J. The alkaloids of *Acronychia pedunculata* (L.) Miq. (Rutaceae) // J. Pharm. Pharmacol. 2011. Vol. 37(S12). 138. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1985.tb14208.x.
7. Kumar V., Karunaratne V., Sanath M.R., Meeegalle K. 1-[2′,4′-dihydroxy-3′,5′-di-(3″-methylbut-2″-enyl)-6′-methoxy] phenylethanone from *Acronychia pedunculata* root bark // Phytochemistry. 1989. Vol. 28(4). Pp. 1278–1279. https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)80234-1.
8. Chatterjee A., Bhattacharya A. The isolation and constitution of marmin, a new coumarin from *Aegle marmelos*, Correa // J. Chem. Soc. 1959. Vol. 385. Pp. 1922–1924. https://doi.org/10.1039/jr9590001922.
9. Gajbhiye N., Makasana J., Thorat T. Simultaneous determination of marmin, skimmianine, umbelliferone, psoralene, and imperatorin in the root bark of *Aegle marmelos* by high-performance thin-layer chromatography // J. Planar Chromatogr. Mod. TLC. 2012. Vol. 25(4). Pp. 306–313. https://doi.org/10.1556/JPC.25.2012.4.5.
10. Wahab I., Wong N., Boylan F. Choisyaternatine, a new alkaloid isolated from *Choisya ternate* // Planta Med. 2012. Vol. 78(14). Pp. 1597–1600. https://doi.org/10.1055/s-0032-1315044.
11. García-Argáez A., Ramírez Apan T., Delgado H., Velázquez G., Martínez-Vázquez M. Anti-inflammatory activity of coumarins from *Decatropis bicolor* on TPA ear mice model // Planta Med. 2000. Vol. 66(3). Pp. 279–281. https://doi.org/10.1055/s-2000-14894.
12. Kanamori H., Sakamoto I., Mizuta M. Further study on mutagenic furoquinoline alkaloids of *Dictamni Radicis* Cortex: Isolation of skimmianine and high-performance liquid chromatographic analysis // Chem. Pharm. Bull. 1986. Vol. 34(4). Pp. 1826–1829. https://doi.org/10.1248/cpb.34.1826.
13. Setzer W.N., Setzer M.C., Schmidt J.M., Moriarity D.M., Vogler B., Reeb S., Holmes A.M., Haber W.A. Cytotoxic components from the bark of *Stauranthus perforatus* from Monteverde, Costa Rica // Planta Med. 2000. Vol. 66(5). Pp. 493–494. https://doi.org/10.1055/s-2000-8595.
14. Cheng J.T., Chang T.K., Chent I-S. Skimmianine and related furoquinolines function as antagonists of 5-hydroxytryptamine receptors in animals // J. Auton. Pharmacol. 1994. Vol. 14(5). Pp. 365–374. https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.1994.tb00617.x.
15. Dolabela M.F., Oliveira S.G., Nascimento J.M., Peres J.M., Wagner H., Póvoa M.M., de Oliveira A.B. *In vitro* antiplasmodial activity of extract and constituents from *Esenbeckia febrifuga*, a plant traditionally used to treat malaria in the Brazilian Amazon // Phytomedicine. 2008. Vol. 15(5). Pp. 367–372. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.02.001.
16. Rahmani M., Serang R.M., Hashim N.M., Mohd Aspollah Sukari Gwendoline C.L.E.E., Ali A.M., Ismail H.B.M. Alkaloids and Sulphur-containing amides from *Glycosmis citrifolia* and *Glycosmis elongate* // Sains Malays. 2010. Vol. 39. Pp. 445–451.
17. Kozioł E., Luca S.V., Marcourt L., Nour M., Hnawia E., Jakubowicz-Gil J., Paduch R., Mroczek T., Wolfender J.L., SkalickaWoźniak K. Efficient extraction and isolation of skimmianine from New Caledonian plant *Medicosma leratii* and evaluation of its effects on apoptosis, necrosis, and autophagy // Phytochem. Lett. 2019. Vol. 30. Pp. 224–230. https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.12.002.
18. Biavatti M.W., Vieira P.C., Silva M.F.G.F., Fernandes J.B., Victor S.R., Pagnocca F.C., Albuquerque S., Caracelli I., Zukerman-Schpector J. Biological activity of quinolone alkaloids from *Raulinoa echinata* and X-ray structure of flindersiamine // J. Braz. Chem. Soc. 2002. Vol. 13(1). Pp. 66–70. https://doi.org/10.1590/S0103-50532002000100010.
19. Liu Z.L., Chu S.S., Jiang G.H. Feeding deterrents from *Zanthoxylum schinifolium* against two stored-product insects // J. Agric. Food Chem. 2009. Vol. 57(21). Pp. 10130–10133. https://doi.org/10.1021/jf9012983.
20. Akhmedzhanova V.I., Bessonova I.A., Yunusov S.Y. Alkaloids of *Haplophyllum perforatum* // Chem. Nat. Compd. 1976. Vol. 12. Pp. 282–288. https://doi.org/10.1007/BF00567798.
21. Duschanova G., Botirov R., Valiev N. Anatomical Structure of the Vegetative and Generative Organs of *Haplophyllum Perforatum* (Rutaceae) Growing in the Conditions of Uzbekistan // Asia Life Sciences. 2021. Vol. 11(04). Pp. 1117–1126.
22. Патент № IAP 06452 (РУз). Средство, обладающее психотропной активностью / Ю.Р. Мирзаев, З.И. Саноев, А.З. Садиков, Ш.Ш. Сагдуллаев, А.М. Нигматуллаев, Х.А. Расулова, Н.В. Валиев, А.И. Саноев. – 30.04.2021.
23. Холмурадов А. Семейство Rutaceae Juss в растительном покрове Узбекистана: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Ташкент, 2007. 33 с.
24. Fiot J., Jansen O., Akhmedjanova V., Angenot L., Balansard G., Ollivier E. HPLC quantification of alkaloids from Haplophyllum extracts and comparison with their cytotoxic properties // Phytochem. Anal. 2006. Vol. 17(5). Pp. 365–369. https://doi.org/10.1002/pca.927.
25. Муталова Д.К., Ботиров Р.А., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш.Ш. Количественное определение и сравнение методов титрования и ВЭЖХ алкалоида донаксина в субстанции препарата донаксина гидрохлорид // Химия растительного сырья. 2023. №3. С. 253–261. https://doi.org/10.14258/jcprm.20230311441.
26. ОФС.1.5.3.0006.15. Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах // Государственная фармакопея РФ. XV изд. М., 2023. Т. 1.
27. Botirov R.A., Nigmanova Sh.R., Sadikov A.Z., Sagdullayev Sh.Sh. Extraction process of skimmianine alkaloid from Haplophyllum perforatum plant // International Scientific conference Actual Problems the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, 2023. P. 94.
28. Mamatkhanov A.U., Khalilov R.M. Technology for Obtaining Ecdisten Substance from the Aerial Part of *Silene praemixta* // Pharm. Chem. J. 2022. Vol. 56. Pp. 815–820. https://doi.org/10.1007/s11094-022-02714-y.
29. Ботиров Э.Х., Юлдашев М.П., Маткаримов А.Д., Маликов В.М. Кумарины, флавоноиды и лигнаны пяти видов растений рода Haplophyllum A. Juss // Химия растительного сырья. 2015. №1. С. 5–14. https://doi.org/10.14258/jcprm.201501282.

30. Yuldashev Sh., Botirov R., Nigmanova Sh., Mutalova D., Sanoev A., Sadykov A., & Sagdullaev Sh. Technological waste Haplophyllum perforatum – as secondary raw materials for obtaining biofertilizers with phosphate-mobilizing activity // Znanstvena Misel Journal. 2024. Vol. 92. Pp. 3–11. https://doi.org/10.5281/zenodo.12804876.
31. Сагдуллаев Ш.Ш. Технология комплексной переработки лекарственных растений *Aconitum leucostomum*, *Aconitum septentrionale*, *Ungernia victoris*, *Rosa canina* и шрота хлопчатника: автореф. дисс. ... докт. техн. наук. Ташкент, 2007. 54 с.

Поступила в редакцию 6 марта 2025 г.

После переработки 12 февраля 2026 г.

Принята к публикации 21 мая 2026 г.

Botirov R.A.[*]*, Nigmanova Sh.R., Sadikov A.Z., Khalilov R.M., Sagdullaev S.S.* TECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE PRODUCTION OF SKIMMIANINE FROM THE AERIAL PART OF *HAPLOPHYLLUM PERFORATUM*

Institute of the Chemistry of Plant Substances named after Acad. S.Yu. Yunusov of the Academy of the Sciences Republic of Uzbekistan, st. Mirzo Ulugbeka, 77, Tashkent, 100170, Uzbekistan, botiroovr@mail.ru

To purify skimmianine from accompanying substances, optimal conditions were selected for the purification process of the extract obtained from the aerial part of *Haplophyllum perforatum* through extraction with 80% ethyl alcohol. A process of settling the distillation residue for 24 hours after concentrating the extract to 10% of its initial volume and acidifying it to pH 5 was proposed for the precipitation of phenolic compounds. It was determined that after the removal of phenolic compounds, three successive treatments of the distillation residue at pH 5 with chloroform are sufficient to eliminate hydrophobic accompanying substances, followed by five sequential extractions of skimmianine from the aqueous alkaloid solution at pH 10 using chloroform. To remove minor alkaloids, the alkaloid mixture was treated with acetone at a 1 : 5 ratio under boiling conditions, ensuring the production of technical skimmianine with a purity of 92%. It was found that recrystallization of technical skimmianine from a methanol-chloroform mixture in a 1 : 3 volume ratio allows for obtaining skimmianine with a purity of at least 99%. Based on the obtained results, a technological scheme for the production of skimmianine from the aerial part of *Haplophyllum perforatum* was developed, achieving an 80% yield of skimmianine from the raw material.

Keywords: Haplophyllum perforatum, skimmianine, extraction, purification, crystallization, technology.

For citing: Botirov R.A., Nigmanova Sh.R., Sadikov A.Z., Khalilov R.M., Sagdullaev S.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2026, no. 3, pp. 353–362. (in Russ.). https://doi.org/10.14258/jcprm.20260316960.

References

1. Chen I.S., Tsai I.W., Teng C.M., Chen J.J., Chang Y.L., Ko F.N., Lu M.C., Pezzuto J.M. *Phytochemistry*, 1997, vol. 46(3), pp. 525–529. https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00280-X.
2. Yoon J.S., Jeong E.J., Yang H., Kim S.H., Sung S.H., Kim Y.C. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*., 2012, vol. 27(4), pp. 490–494. https://doi.org/10.3109/14756366.2011.598151.
3. Murugan N., Srinivasan R., Murugan A., Kim M., Natarajan D. *Front. Public Health*, 2020, vol. 8, 176. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00176.
4. *L6046 – SKIMMIANINE*. URL: https://latoxan.com/moleculars_product.php?id=777&n=17.
5. Adamska-Szewczyk A., Glowniak K., Baj T. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci*., 2016, vol. 29(1), pp. 33–38. https://doi.org/10.1515/cipms-2016-0008.
6. Bowen I.H., Dennis R., Osborne S.J. *J. Pharm. Pharmacol*., 2011, vol. 37(S12), 138. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1985.tb14208.x.
7. Kumar V., Karunaratne V., Sanath M.R., Meeegalle K. *Phytochemistry*, 1989, vol. 28(4), pp. 1278–1279. https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)80234-1.
8. Chatterjee A., Bhattacharya A. *J. Chem. Soc*., 1959, vol. 385, pp. 1922–1924. https://doi.org/10.1039/jr9590001922.
9. Gajbhiye N., Makasana J., Thorat T. *J. Planar Chromatogr. Mod. TLC*, 2012, vol. 25(4), pp. 306–313. https://doi.org/10.1556/JPC.25.2012.4.5.
10. Wahab I., Wong N., Boylan F. *Planta Med*., 2012, vol.78(14), pp. 1597–1600. https://doi.org/10.1055/s-0032-1315044.
11. García-Argáez A., Ramírez Apan T., Delgado H., Velázquez G., Martínez-Vázquez M. *Planta Med*., 2000, vol. 66(3), pp. 279–281. https://doi.org/10.1055/s-2000-14894.
12. Kanamori H., Sakamoto I., Mizuta M. *Chem. Pharm. Bull*., 1986, vol. 34(4), pp. 1826–1829. https://doi.org/10.1248/cpb.34.1826.
13. Setzer W.N., Setzer M.C., Schmidt J.M., Moriarity D.M., Vogler B., Reeb S., Holmes A.M., Haber W.A. *Planta Med*., 2000, vol. 66(5), pp. 493–494. https://doi.org/10.1055/s-2000-8595.

[*] Corresponding author.

14. Cheng J.T., Chang T.K., Chent I-S. *J. Auton. Pharmacol*., 1994, vol. 14(5), pp. 365–374. https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.1994.tb00617.x.
15. Dolabela M.F., Oliveira S.G., Nascimento J.M., Peres J.M., Wagner H., Póvoa M.M., de Oliveira A.B. *Phytomedicine*, 2008, vol. 15(5), pp. 367–372. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.02.001.
16. Rahmani M., Serang R.M., Hashim N.M., Mohd Aspollah Sukari Gwendoline C.L.E.E., Ali A.M., Ismail H.B.M. *Sains Malays*, 2010, vol. 39, pp. 445–451.
17. Kozioł E., Luca S.V., Marcourt L., Nour M., Hnawia E., Jakubowicz-Gil J., Paduch R., Mroczek T., Wolfender J.L., SkalickaWoźniak K. *Phytochem. Lett*., 2019, vol. 30, pp. 224–230. https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.12.002.
18. Biavatti M.W., Vieira P.C., Silva M.F.G.F., Fernandes J.B., Victor S.R., Pagnocca F.C., Albuquerque S., Caracelli I., Zukerman-Schpector J. *J. Braz. Chem. Soc*., 2002, vol. 13(1), pp. 66–70. https://doi.org/10.1590/S0103-50532002000100010.
19. Liu Z.L., Chu S.S., Jiang G.H. *J. Agric. Food Chem*., 2009, vol. 57(21), pp. 10130–10133. https://doi.org/10.1021/jf9012983.
20. Akhmedzhanova V.I., Bessonova I.A., Yunusov S.Y. *Chem. Nat. Compd*., 1976, vol. 12, pp. 282–288. https://doi.org/10.1007/BF00567798.
21. Duschanova G., Botirov R., Valiev N. *Asia Life Sciences*, 2021, vol. 11(04), pp. 1117–1126.
22. Patent IAP 06452 (UZ). 30.04.2021. (in Russ.).
23. Kholmuradov A. *Semeystvo Rutaceae Juss v rastitel'nom pokrove Uzbekistana: avtoref. diss. ... kand. biol. nauk*. [The family Rutaceae Juss. in the vegetation cover of Uzbekistan: Abstract of a dissertation ... Candidate of Biological Sciences]. Tashkent, 2007, 33 p. (in Russ.).
24. Fiot J., Jansen O., Akhmedjanova V., Angenot L., Balansard G., Ollivier E. *Phytochem. Anal*., 2006, vol. 17(5), pp. 365–369. https://doi.org/10.1002/pca.927.
25. Mutalova D.K., Botirov R.A., Sadikov A.Z., Sagdullayev Sh.Sh. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2023, no. 3, pp. 253–261. https://doi.org/10.14258/jcprm.20230311441. (in Russ.).
26. *Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XV izd*. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed.]. Moscow, 2023, vol. 1. (in Russ.).
27. Botirov R.A., Nigmanova Sh.R., Sadikov A.Z., Sagdullayev Sh.Sh. *International Scientific conference Actual Problems the Chemistry of Natural Compounds*. Tashkent, 2023, p. 94.
28. Mamatkhanov A.U., Khalilov R.M. *Pharm. Chem. J*., 2022, vol. 56, pp. 815–820. https://doi.org/10.1007/s11094-022-02714-y.
29. Botirov E.Kh., Yuldashev M.P., Matkarimov A.D., Malikov V.M. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2015, no. 1, pp. 5–14. https://doi.org/10.14258/jcprm.201501282. (in Russ.).
30. Yuldashev Sh., Botirov R., Nigmanova Sh., Mutalova D., Sanoev A., Sadykov A., Sagdullaev Sh. *Znanstvena Misel Journal*, 2024, vol. 92, pp. 3–11. https://doi.org/10.5281/zenodo.12804876.
31. Sagdullayev Sh.Sh. *Tekhnologiya kompleksnoy pererabotki lekarstvennykh rasteniy Aconitum leucostomum, Aconitum septentrionale, Ungernia victoris, Rosa canina i shrota khlopchatnika: avtoref. diss. ... dokt. tekhn. nauk*. [Technology of complex processing of medicinal plants Aconitum leucostomum, Aconitum septentrionale, Ungernia victoris, Rosa canina and cotton meal: author's abstract. diss. ... doctor of technical sciences]. Tashkent, 2007, 54 p. (in Russ.).

Received March 6, 2025
Revised February 12, 2026
Accepted May 21, 2026

Сведения об авторах

Ботиров Рузали Анварович – PhD, старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, botiroovr@mail.ru

Нигманова Шохиста Рустамовна – базовый докторант экспериментально-технологической лаборатории, shohistanigmanova1989@gmail.ru

Садиков Алимджан Заирович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, sadikov1948@bk.ru

Халилов Равшанжон Муратджанович – доктор технических наук, профессор, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, r.m.khalilov@mail.ru

Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович – академик, sh_sagdullayev@rambler.ru

Information about authors

Botirov Ruzali Anvarovich – PhD, Senior Researcher at the Experimental-Technological Laboratory, botiroovr@mail.ru

Nigmanova Shokhista Rustamovna – Doctoral Candidate at the Experimental-Technological Laboratory, shohistanigmanova1989@gmail.ru

Sadikov Alimdjan Zairovich – Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher at the Experimental-Technological Laboratory, sadikov1948@bk.ru

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich – Doctor of Technical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Experimental-Technological Laboratory, r.m.khalilov@mail.ru

Sagdullaev Shamansur Shakhsaidovich – Academician, sh_sagdullayev@rambler.ru