Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

خالص‌سازی و تعیین ساختمان ترکیبات موجود در ریشه کما (*Ferula ovina* Boiss.)

مهرداد ایرانشاهی[1]*، امیر فامیلی[2]، کارلا باسارلو[3]، سونیا پیاسنته[4]، کوزیموپیزا[5]

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
۲- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکوگنوزی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
۳- دستیار، گروه علوم دارویی، دانشگاه سالرنو، سالرنو، ایتالیا
٤- استاد، گروه علوم دارویی، دانشگاه سالرنو، سالرنو، ایتالیا
٥- استاد، گروه علوم دارویی، دانشگاه سالرنو، سالرنو، ایتالیا
*آدرس مکاتبه: مشهد، بلوار وکیل‌آباد، مجتمع دانشگاهی پردیس، دانشکده داروسازی
صندوق‌پستی: ۱۳٦٥ – ۹۱۷۷٥، تلفن: ۸۸۲۳۲٥٥ (۰٥۱۱)، نمابر: ۸۸۲۳۲٥۱ (۰٥۱۱)
پست الکترونیک: iranshahim@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/٤/۱٦ **تاریخ تصویب:** ۸۸/۱۱/۱٤

چکیده

مقدمه: جنس ***Ferula*** بیش از ۱۳۰ گونه در جهان دارد که قریب به ۳۰ گونه آن در ایران یافت می‌شود. بر روی شناسایی ترکیبات موجود در گونه‌های این جنس تحقیقات گسترده‌ای صورت گرفته است، اما تاکنون فقط فروتینین و فروتین از این گونه ***F. ovina*** شناسایی شده است.

هدف: شناسایی و تعیین ساختمان ترکیبات موجود در ریشه گیاه ***F. ovina***.

روش بررسی: عصاره دی کلرومتانی ریشه گیاه ***F. ovina*** به روش خیساندن تهیه شد. عصاره به روش تبخیر حلال تغلیظ شده و ۲۰ گرم از آن بر روی ستونی به طول و قطر ٦۰ و ٥ سانتی‌متر که حاوی فاز ثابت سیلیکاژل بود، قرار گرفت. شستشوی ستون با حلال اتردوپترول آغاز و با افزودن تدریجی قطبیت حلال به وسیله حلال اتیل استات ترکیبات به ترتیب قطبیت کم به زیاد از ستون خارج شدند. بخش‌های جمع‌آوری شده حلال خارج شده از ستون ۲٥۰ سی‌سی بودند که بعد از کنترل با کروماتوگرافی صفحه نازک[1]، بخشهایی که ترکیبات مشابه داشتند با یکدیگر مخلوط شدند.

نتایج: در پایان کار کروماتوگرافی ستون، سه ترکیب عمده به نام‌های استیلوزین[2]، شیمگین[3] و فروتینین[4] به صورت خالص به دست آمد. ساختمان ترکیبات ذکر شده با استفاده از طیف‌های یک بعدی و دو بعدی رزونانس مغناطیسی هسته[5] تعیین شدند. دو ترکیب اول از مشتقات مونوترپن‌ها و ترکیب سوم از مشتقات سزکوئی‌ترپن‌ها می‌باشند.

نتیجه‌گیری: عمده ترکیبات عصاره دی‌کلرومتانی ریشه گیاه ***F. ovina*** مشتمل بر سه ترکیب شناخته شده استیلوزین، شیمگین و فروتینین می‌باشد. از آنجایی که بیشترین ماده موجود در این گیاه فروتینین است و نظر به اهمیت فروتینین به عنوان یکی از قویترین استروژن‌های طبیعی اهمیت این گونه از ***Ferula*** دو چندان می‌شود.

گل واژگان: چتریان، ***Ferula ovina***، ریشه، استیلوزین، شیمگین، فروتینین

[1] TLC [2] Stylosin [3] Tschimgine [4] Ferutinin [5] NMR

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

مقدمه

جنس *Ferula* از جمله جنس‌های پرجمعیت خانواده چتریان می‌باشد که بالغ بر ۱۳۰ گونه و طبق برخی منابع تا ۱۸۰ گونه در دنیا دارد [۱] و این گونه‌ها عمدتاً در آسیای میانه، شوروی سابق، ایران، افغانستان، ترکیه و چین وجود دارند. ۳۰ گونه این جنس از ایران گزارش شده است [۲].

تاکنون بر روی ترکیبات این جنس کارهای گوناگونی صورت گرفته است و ترکیباتی از دسته‌های مختلف از جمله سزکوئی ترپن‌ها [۳،٤،٥،٦]، کومارین‌ها [۷،۸،۹،۱۰،۱۱]، ترکیبات گوگردی [۱۲،۱۳] و اخیراً کومارین گلیکوزیدها [١٤] شناسایی شده‌اند. در تحقیقات انجام گرفته بر روی ترکیبات به دست آمده از این گیاهان مواد بیولوژیک با اثرات مختلف از جمله مهار تشکیل رنگدانه‌های میکروبی [۱۵]، ضدسالک [۱۰]، ضدویروس [١٦]، ضدمایکوباکتریوم [۱۷]، القاءکننده آپوپتوز سلول‌های سرطانی ملانوما [۱۸]، مهارکننده ماتریکس متالو پروتئیناز [۱۹]، پیشگیری‌کننده از سرطان [۲۰] و غیره شناسایی شده است.

مهمترین گیاهان این جنس که در طب گذشته ایران سابقه مصرف دارند عبارتند از: *F. gumosa* و *F. assa-foetida* که گونه آخر تولید اولئوگم رزینی می‌کند که موارد مصرف دارویی متعددی در طب گذشته داشته و هم‌اکنون نیز استفاده می‌شود. این اولئوگم رزین از گونه‌های دیگر *Ferula* از جمله *F. foetida*، *F. rigidula* و *F. alliacea* نیز به دست می‌آید. رزین *F. gumosa* نیز تحت عنوان باریجه از دیرباز استفاده می‌شده است. نظر به جنبه‌های دارویی گیاهان این جنس و ترکیبات جالب توجهی (از نظر اثرات بیولوژیک دارویی) که از این گیاهان شناسایی شده است تحقیق حاضر به شناسایی یکی از گونه‌های وافر *Ferula* که در اغلب نقاط ایران از جمله استان اصفهان، چهار محال و بختیاری، خراسان رضوی و شمالی و برخی استان‌های دیگر پراکندگی دارد می‌پردازد. *F. ovina* که با نام کما نیز شناخته می‌شود [۲] برخلاف برخی از گونه‌های دیگر کما که به خاطر ترکیبات گوگرددار بدبو هستند خوشبو و معطر است و بر روی اجزاء اسانس اندام‌های هوایی آن تحقیقاتی انجام شده است [۲۱]. از گیاه مذکور اثرات شل‌کننده عضلات صاف نیز گزارش شده است [۲۲]. خالص‌سازی و تعیین ساختمان ترکیبات این گیاه به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است. از آنجا که در تمام گونه‌های *Ferula* قسمت اعظم متابولیت‌های ثانویه در ریشه ذخیره می‌شوند اندام گیاهی ریشه برای انجام این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری و شناسایی نمونه گیاهی

ریشه گیاه *F. ovina* از ارتفاعات کوه‌های بینالود (دره زشک) اواسط اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۸٦ جمع‌آوری شد. گیاه مذکور در هرباریوم دانشکده داروسازی مشهد تعیین نام و با شماره ۱۰۱۱ بایگانی شد.

مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

تمام حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت دکتر مجللی خریداری و پس از تقطیر مورد استفاده قرار گرفت. سیلیکاژل ستون با مش ٤۰۰ – ۲۳۰ از شرکت مرک آلمان خریده شد. صفحات TLC با پوشش آلومینیومی از شرکت مرک خریداری شد. برای مشاهده لکه‌های TLC از دستگاه UV مدل CAMAG سوئیس استفاده شد. برای تعیین نقطه ذوب از دستگاه Electrothermal 9100 استفاده شد. آزمایش‌های NMR با استفاده از دستگاه Bruker-DRX-600 انجام گرفت. تمام نمونه‌های NMR در حلال $CDCl_3$ شرکت Carlo Ebra با درجه خلوص ۹۹/۹۵ درصد دوتریوم حل شده و آزمایش‌های NMR بر روی آنها صورت گرفت. طیف‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار Mestrec تجزیه و تحلیل شد.

عصاره‌گیری و جداسازی مواد

۵۰۰ گرم پودر خشک ریشه گیاه به وسیله ۳ لیتر حلال دی‌کلرومتان به مدت ۳٦ ساعت با روش خیساندن عصاره‌گیری شد. وزن عصاره تغلیظ شده معادل ۹۳ گرم بود.

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

ترکیبات ۲۱ گرم از این عصاره با استفاده از ستون کروماتوگرافی با فاز ثابت سیلیکاژل طبق مراحل درج شده در جدول شماره ۱ خالص‌سازی شد. طول و قطر ستون سیلیکاژل به ترتیب ٦۰ و ۵ سانتی‌متر بود.

همان‌طور که در جدول شماره ۱ آمده است شستشوی ستون ابتدا با حلال اتردوپترول – اتیل استات به نسبت ۲۰ به ۱ آغاز شد و به تدریج با افزودن نسبت اتیل استات و افزایش قطبیت حلال شستشودهنده تا اتیل استات ۱۰۰ درصد ادامه یافت. در پایان ۳ ترکیب خالص از ستون به دست آمد که وزن هر کدام به ترتیب خروج از ستون معادل: استیلوزین ۷۰٦ میلی‌گرم، شیمگین ۱٦۹۱ میلی‌گرم و فروتینین ۲۸۲٦ میلی‌گرم بود. با انجام آزمون TLC و همچنین طیف‌های NMR تهیه شده از ترکیبات ذکر شده مشخص شد که خلوص مناسب دارند و نیازی به خالص‌سازی بیشتر با روش‌های کروماتوگرافی صفحه یا HPLC نبود.

نتایج

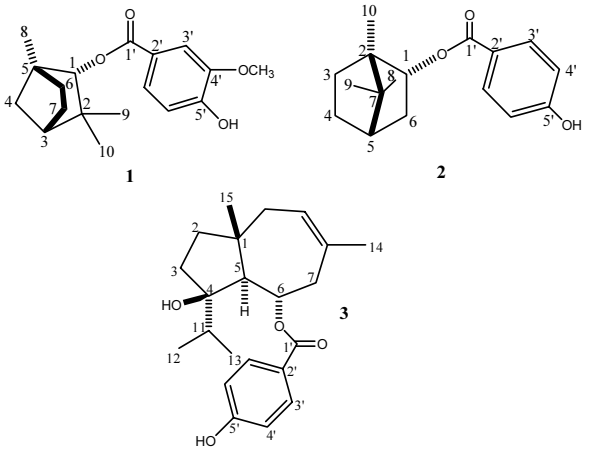
اولین ترکیبی که به صورت پودر کریستالی سفید رنگ با نقطه ذوب ۱۲۲–۱۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد از ستون خارج شد ماده‌ای به نام استیلوزین[1] نام داشت که ساختمان آن قبلاً تعیین شده و از گیاه *Ferula stylosa* جداسازی شده بود. طیف‌های پروتون[2] و کربن[3] این ماده نشان‌دهنده ساختار استر ۳- متوکسی-٤- هیدروکسی بنزوئیک اسید با الکل فنچول بود. با توجه به شکل شماره ۱ و جدول شماره ۲ چهار گروه متیل تک شاخه در طیف پروتون با جابجایی‌های شیمیایی ۰/۸۷ ppm (H–۹)، ۱/۱۳ ppm (H–۸)، ۱/۲۰ ppm (H–۱۰) و ۳/۹۷ ppm (CH_3O) مشاهده شد.

[1] Stylosin [2] H-NMR
[3] ^{13}C-NMR

جدول شماره ۱ – سیستم حلال مورد استفاده در کروماتوگرافی ستون عصاره ریشه کما

حجم حلال مصرفی (میلی‌لیتر)	نسبت اتردوپترول به اتیل استات*
۸٤۰	۲۰
۱۰۰۰	۱۹
۹۵۰	۱۸
۹۰۰	۱۷
۸۵۰	۱٦
۷۵۰	۱٤
٦۵۰	۱۲
۱۱۰۰	۱۰
۱۲۰۰	۵
۲۰۰۰	۰

* به عنوان مثال عدد ۲۰ به مفهوم ۲۰ حجم اتردوپترول در مقابل ۱ حجم اتیل استات است.



شکل شماره ۱ – ساختمان شیمیایی استیلوزین (۱)، شیمگین (۲) و فروتینین (۳)

جدول شماره ۲– جابجایی شیمیایی پروتون‌ها و کربن‌های استیلوزین، شیمگین و فروتینین در NMR ۶۰۰ مگاهرتزدر حلال کلروفرم دوتره

	استیلوزین		شیمگین		فروتینین	
شماره پروتون/کربن	پروتون (ثابت کوپلاژ بر حسب هرتز) ppm	کربن ppm	پروتون (ثابت کوپلاژ بر حسب هرتز) ppm	کربن ppm	پروتون (ثابت کوپلاژ بر حسب هرتز) ppm	کربن ppm
۱	٤/٦١ s	٨٦/٥	٥/١٣ brd (٩)	٨١/٠	-	٤٤/٠
۲	-	٣٩/٨	–	٤٩/١	١/٢٨ m ١/٥٧ dd (١٢ ،٩)	٤١/٢
۳	١/٨٠ brs	٤٨/٤	١/١٦ dd (١٣/٨ ،٣) ٢/٥١ m	٣٦/٩	١/٦٥ m ١/٩٧ m	٣١/٤
٤	١/٢٦* ١/٦٨ brd (١٠/٢)	٤١/٤	١/٣٣ m ١/٨٢ m	٢٨/١	-	٨٧/٠
٥	–	٤٨/٦	١/٧٦ t	٤٤/٦	٢/٠٣ d (١٠/٨)	٦٠/١
٦	١/٢٤* ١/٩٤ m	٢٦/٩	١/٤٣ m ٢/١٥ m	٢٧/٤	٥/٢٨ ddd (١٠/٨، ١٠/٨، ٢/٤)	٧١/٢
٧	١/٥٤ m ١/٨٠*	٢٥/٩	–	٤٧/٨	٢/٣٠ dd (١٤/٥،٣) ٢/٥٧ dd (١٠،١٤/٥)	٤١/٤
٨	١/١٣ s	٢٩/٧	٠/٩٥ s	١٩/٧	–	١٣٣/٥
٩	٠/٨٧ s	١٩/٥	٠/٩٨ s	١٨/٨	٥/٥٨ brm	١٢٥/٢
١٠	١/٢٠ s	٢٩/٧	٠/٩٦ s	١٣/١	١/٩٦ m ٢/٠٧ m	٤٠/٩
١١	-	–	-	–	١/٩٥ m	٣٧/.
١٢	-	–	-	–	٠/٩٦ d (٦/٦)	١٧/٥
١٣	-	–	-	–	٠/٨٧ d (٦/٦)	١٨/٥
١٤	-	–	-	–	١/٨٤ s	٢٦/٣
١٥	-	–	-	–	١/١٢ s	٢٠/٢

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

ادامه جدول شماره ۲- جابجایی شیمیایی پروتون‌ها و کربن‌های استیلوزین، شیمگین و فروتینین در NMR ۶۰۰ مگاهرتزدر حلال کلروفرم دوتره

	استیلوزین		شیمگین		فروتینین	
شماره پروتون/کربن	پروتون (ثابت کوپلاژ بر حسب هرتز) ppm	کربن ppm	پروتون (ثابت کوپلاژ بر حسب هرتز) ppm	کربن ppm	پروتون (ثابت کوپلاژ بر حسب هرتز) ppm	کربن ppm
۱'	-	۱۶۶/۷	-	۱۶۸/۰	–	۱۶۷/۳
۲'	-	۱۲۲/۸	-	۱۲۲/۲	–	۱۲۱/۸
۳'	۷/۶۱ d (۱/۲)	۱۱۱/۸	۸/۰۱ d (۸/٤)	۱۳۱/۹	۷/۹۳ d (۹)	۱۳۲/.
٤'	–	۱٤۶/۲	۶/۹۹ d (۸/٤)	۱۱۵/٤	۶/۹۱ d (۹)	۱۱۵/۵
۵'	–	۱٤۹/۹	–	۱۶۱/۰	–	۱۶۱/۳
۶'	۶/۹۷ d (۸/٤)	۱۱٤/۰	۶/۹۹ d (۸/٤)	۱۱۵/٤	۶/۹۱ d (۹)	۱۱۵/۵
۷'	۷/۶۸ d (۸/٤)	۱۲۳/۹	۸/۰۱ d (۸/٤)	۱۳۱/۹	۷/۹۳ d (۹)	۱۳۲/.
متوکسی	۳/۹۷ s	۵۶/۰	–	–	–	–

در طیف HMBC گروه‌های متیل ذکر شده به ترتیب با کربن‌های ppm ۳۹/۸ (C-۲)، ppm ٤۸/٤ (C-۳) و ppm ۸۶/۵ (C-۱)؛ H-۸ با کربن‌های ppm ٤۸/۶ (C-۵) و ppm (۸۶/۵) (C-۱)؛ H-۱۰ با کربن‌های ppm ۳۹/۸ (C-۲)، ppm ٤۸/٤ (C-۳) و ppm ۸۶/۵ (C-۱) و OCH_3 با ppm ۱٤۶/۲ (C-٤') همبستگی نشان دادند.

در ناحیه آروماتیک طیف پروتون سه سیگنال مشخص دیده شد. این سیگنال‌ها به ترتیب از جابجایی شیمیایی کم به زیاد عبارت بودند از: ppm ۶/۹۷ (دو شاخه با ثابت کوپلاژ Hz ۸/٤ مربوط به H-۶')، ppm ۷/۶۱ (دو شاخه با ثابت کوپلاژ Hz ۱/۲ مربوط به H-۳') و ppm ۷/۶۸ (دو دوشاخه با ثابت‌های کوپلاژهای Hz ۸/٤ و Hz ۱/۲ مربوط به H-۷'). ثابت کوپلاژ Hz ۸/٤ مربوط به موقعیت ارتو هیدروژن‌های ۶' و ۷' و ثابت کوپلاژ Hz ۱/۲ مربوط به موقعیت متا هیدروژن‌های ۳' و ۷' بود. هیدروژن ۶' در طیف HMBC علاوه بر نشان دادن همبستگی با کربن ۷' (ppm ۱۲۳/۹) با دو کربن نوع چهارم آروماتیک با جابجایی‌های شیمیایی ۱٤۶/۲ و ppm ۱٤۹/۹ ارتباط نشان داد. جابجایی شیمیایی اول با توجه به همبستگی هیدروژن‌های OCH_3 با کربن ٤' تشخیص داده شده بود. جابجایی شیمیایی دوم (ppm ۱٤۹/۹) با توجه به مکان ظهور در میدان مغناطیسی ضعیف‌تر و حضور یک عامل الکترونگاتیو متصل به کربن آن، گروه هیدروکسیل شناسایی شد. هیدروژن ۳' نیز با کربن ٤' همبستگی نشان داد که تأیید دیگری بر ساختمان پیشنهاد شده می‌باشد.

کربونیل مشاهده شده در طیف کربن این ماده با جابجایی شیمیایی ppm ۱۶۶/۷ که خاص گروه استری می‌باشد به کربن ۱' ارتباط داده شد. در طیف HMBC سیگنال هیدروژن مشاهده شده در ppm ٤/۶۱ (H-۱) با کربن ۱' استری همبستگی نشان داد. این همبستگی موقعیت اتصال ۳- متوکسی - ٤- هیدروکسی بنزوئیک اسید را به مونوترپن فنچول برای این ساختمان تأیید می‌کند. اطلاعات به دست آمده از طیف COSY دو بعدی منطبق با ساختار stylosin بود [۲۳]. اطلاعات کامل مربوط به طیف‌های هیدروژن و کربن در جدول شماره ۲ آمده است.

ماده دومی که به دنبال استیلوزین از ستون خارج شد ماده‌ای با نقطه ذوب ۱۵۹ - ۱۵۸ درجه سانتیگراد و جامد کریستال بود. اطلاعات طیف‌های پروتون و کربن نشان داد که ساختمان این ترکیب مانند استیلوزین یک مشتق استری از مونوترپن می‌باشد. در طیف پروتون ۳ سیگنال تک شاخه مربوط به گروه‌های متیل ۸، ۹ و ۱۰ به ترتیب در ۰/۹۵، ۰/۹۸ و ۰/۹۶ ppm ظاهر شد. با توجه به اطلاعات به دست آمده از طیف دو بعدی HSQC متیل‌های مذکور به ترتیب با سیگنال کربن‌های ظاهر شده در ۱۹/۷، ۱۸/۸ و ۱۳/۱ ppm مرتبط

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

بودند. طیف HMBC همبستگی هیدروژن گروه‌های متیل ۸ و ۹ را با کربن ۷ (ppm ٤٧/٨)، کربن ۲ (ppm ٤٩/١) و کربن ۵ (ppm ٤٤/٦) و هیدروژن‌های گروه متیل ۱۰ را با کربن ۲ (ppm ٤٩/١) و کربن ۱ (ppm ٨١/٠) نشان داد. در ساختمان ترکیب مورد بحث سیگنال گروه OCH_3 مشاهده نشد. در ناحیه آروماتیک طیف پروتون دو سیگنال دو شاخه در ٦/٩٩ و ٨/٠١ ppm با ثابت کوپلاژ ٨/٤ Hz به ترتیب مربوط به پروتون‌های '٧ – '٣ و '٦–'٤ که با توجه به موقعیت شیمیایی یکسان بر هم منطبق شده بودند، قابل مشاهده بود. گروه کربونیل استری مانند استیلوزین در ppm ١٦٨/٠ ظاهر شد. مجموع اطلاعات به دست آمده از پروتون و کربن که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود ساختمان شیمگین را برای ترکیب مورد نظر نشان داد که قبلاً از ریشه گیاه *Ferula dissecta* گزارش شده است [٢٤]. این ترکیب در واقع همان ایزوبورنیل پارا- هیدروکسی بنزوات است که تحت نام شیمگین[1] نامگذاری شده است.

آخرین ترکیب جدا شده از ریشه گیاه *F. ovina* که عمده‌ترین ترکیب نیز بود یک مشتق سزکویی‌ترپن شناسایی شد. در طیف هیدروژن این ترکیب ٤ گروه متیل شناسایی شد که به صورت دو سیگنال دو شاخه در ٠/٨٧ و ٠/٩٦ ppm با ثابت کوپلاژ ٦/٦ Hz به ترتیب مربوط به هیدروژن‌های ١٣ و ١٢ و دو سیگنال تک شاخه مربوط به گروه‌های متیل ١٤ و ١٥ با جابجایی‌های شیمیایی ١/٨٤ و ١/١٢ ppm بودند. ناحیه آروماتیک طیف هیدروژن شبیه ترکیب شیمگین بود که نشان‌دهنده حضور عامل ٤- هیدروکسی بنزوئیل در ساختمان ترکیب موردنظر بود. علاوه بر این سیگنال‌ها یک سیگنال چند شاخه پهن در ٥/٥٨ ppm دیده شد که مؤید حضور پیوند دوگانه در بخش ترپنی مولکول می‌باشد. سیگنال‌های کربن پیوند دوگانه اشاره شده در ١٢٥/٢ و ١٣٣/٥ ppm ظاهر شدند.

وجود دو گروه متیل و یک گروه ایزوپروپیل (٤ متیل توضیح داده شده در بالا) و تأیید مکان استقرار آنها با استفاده از طیف HMBC اسکلت کاروتان (یک نوع اسکلت سزکویی ترپنی) را برای ترکیب موردنظر نشان داد. مکان استقرار عامل ٤- هیدروکسی بنزوئیل با همبستگی هیدروژن ٦ (ppm ٥/٢٨) با کربن '١ (ppm ١٦٧/٣) در طیف HMBC تعیین شد. اطلاعات عامل طیف پروتون و کربن این ماده در جدول شماره ۲ آمده است. با توجه به انطباق کامل سیگنال‌های پروتون و کربن این ماده با فروتینین که در مقالات قبلی ذکر شده است، ترکیب مورد نظر فروتینین تشخیص داده شد [٢٥،٢٦].

بحث و نتیجه‌گیری

علی‌رغم شناخته بودن ترکیبات گزارش شده در این مقاله، تاکنون فقط یک گزارش در مورد حضور فروتینین و فروتین در *F. ovina* بوده است [٢٧]. بررسی‌های ما نشان داد که سه ترکیب گزارش شده یعنی شیگمین، استیلوزین و فروتینین ترکیبات اصلی عصاره ریشه گیاه را تشکیل می‌دهند. آزمون TLC عصاره متانولی ریشه گیاه (بعد از جداسازی ترکیبات غیرقطبی با دی‌کلرومتان) مجدداً حضور همین سه ترکیب را نشان می‌داد. نکته جالب توجه حضور مقادیر زیاد فروتینین، به عنوان قویترین فیتواستروژن طبیعی، در این گیاه است که جنبه‌های فارماکولوژیکی این گونه از *Ferula* را بالا می‌برد. فروتینین قبلاً از گونه‌های دیگر از جمله *F. jaeskeana* و به خصوص *F. hermonis* شناسایی شده است [٢٨،٢٩]. *F. hermonis* که اسم گونه آن از واژه hormone گرفته شده است از جمله گیاهان دارویی معروف کشور لبنان می‌باشد که به خاطر اثرات شبه استروژنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر اثرات شبه استروژنی و فروتینین [٢٩] گیاه *F. hermonis* به عنوان یک کاهنده قوای جنسی در جنس نر نیز مطرح می‌باشد [٣٠]. به هر حال با کشف فروتینین در *F. ovina* به نظر می‌رسد که اثرات فارماکولوژیکی و به خصوص شبه استروژنی گیاه *F. ovina* موضوع تحقیق مناسبی برای فارماکولوژیست‌ها باشد. تحقیقات گذشته اثرات شل‌کنندگی عضلات صاف را از گیاه *F. ovina* در مدل حیوانی نشان داده است.

هرچند که مهم‌ترین متابولیت‌های ثانویه موجود در گیاهان جنس *Ferula* مشتقات سزکویی‌ترپنی می‌باشد. با این وجود به نظر می‌رسد تنوع متابولیکی در گیاه کما[1] زیاد نیست و

[1] Tschimgine

[1] *F. ovina*

محدود به سه ترکیب ترپنوئیدی (یک سزکویی‌ترپن و دو مونوترپن) می‌شود. این در حالی است که در گونه‌های دیگر مخلوطی از سزکویی‌ترپن کومارین‌ها [۹،۱۰] مانند *F. persica* و *F. szowitsiana*، ترکیبات گوگرددار [۱۲،۱۳،۳۱،۳۲] مانند *F. persica*، *F. foetida*، *F. asafoetida* و *F. rutabensis* متابولیت‌های گلیکوزیله [۱٤] مانند *F. persica* و سزکویی‌ترپن لاکتون‌ها [٦،۳۳] مانند *F. varia*، *F. penninervis* گزارش شده است.

در مورد خود گیاه کما مطالعاتی درخصوص عوامل مؤثر در شکست خواب بذرهای آن صورت گرفته است [۳٤،۳۵].

بحث در مورد تنوع ساختاری سزکویی‌ترپن‌ها در گیاهان این جنس نیز مفصل می‌باشد که از حوصله این مقاله خارج می‌باشد. در عین حال علاقمندان می‌توانند به مقاله مروری که در زمینه ترپنوئید کومارین‌های جنس *Ferula* نگارش شده مراجعه کنند [۱۱].

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی ۸٦۰۸۲ می‌باشد که بودجه آن از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تأمین شده است. از همکاری سرکار خانم شیرعلی در تایپ دقیق این مقاله سپاسگزاری می‌شود.

منابع

1. Pimenov MG, Leonov MV. The asian umbelliferae biodiversity database (ASIVM) with particular reference to south – west asian taxa. *Turk. J. Bot*. 2005; 28: 139 - 45.

2. Mozaffarian V. A dictionary of Iranian Plant Names. 3th ed. Farhang Moaser. Tehran. 2003, pp: 228 - 9.

3. Miski M, Jakupovic J. Daucane esters from *Ferula rigidula*. *Phytochemistry* 1990; 29: 173-8.

4. Garg SN, Agarwal SK. New sesquiterpenes from *Ferula jaeschkeana*. *Planta Med.* 1987; 53: 341 - 2.

5. Iranshahi M, Amin G, Jalalizadeh H, Shafiee, A. New germacrane derivative from *Ferula persica*. *Pharm. Biol.* 2003; 41: 431 - 3.

6. Shikishima Y, Takaisha Y, Honda G, Ito M, Takeda Y, Tori M, Takaoda S, Kodzhimatov O K, Ashurmetov O. Sesquiterpenes from *Ferula penninervis*. *J. Nat. Prod.* 2002; 65: 1897 - 903.

7. Nabiev AA, Khasanov TK, Malikov VM. A new terpenoid coumarin from *Ferula kopetdaghensis*. *Khim. Prir. Sodein.* 1982; 1: 48 - 51.

8. Nabiev AA, Malikov VM. Microlobin - a new coumarin from *Ferula microloba*. *Khim. Prir. Soedin.* 1983; 19: 700 - 4.

9. Iranshahi M, Amin G, Shafiee A. A new coumarin from *Ferula persica. Pharm. Biol.* 2004; 42: 440 - 2.

10. Iranshahi M, Arfa P, Ramezani M, Jaafari MR, Sadeghian H, Bassarello C, Piacente S, Pizza C. Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and *in vitro* antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes. *Phytochemistry* 2007; 68: 554 - 61.

11. Abd El-Razek MH, Ohta S, Hirata T. Terpenoid coumarins of the genus *Ferula. Heterocycles* 2003; 60: 689 - 716.

12. Iranshahi M, Amin G, Amini M, Shafiee A. Sulfur containing derivatives from *Ferula persica* var. *latisecta*. *Phytochemistry* 2003; 63: 965 - 6.

13. Al-said MS, Abdel Sattar E, El-Feraly F, Nahrstedt A, Coen M. New sulphides from *Ferula rutabensis*. *Int. J. Pharmacog.* 1996; 43: 189 - 93.

14. Iranshahi M, Mojarab M, Sadeghian H,

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017

Hanafi-Bojd MY, Schneider B. Polar secondary metabolites of *Ferula persica* roors. *Phytochemistry* 2008; 69: 473 - 8.

15. Iranshahi M, Shahverdi AR, Mirjani R, Amin GR, Shafiee A. Umbelliprenin from *Ferula persica* roots inhibits the red pigment production in *Serratia marcescens*. *Z. Naturforsch*. 2004; 59: 506 - 8.

16. Zhou P, Takaishi Y, Duan H, Chen B, Honda G, Itoh M, Takeda Y, Kodzhimatov ok, Lee KH. Coumarins and bicoumarin from *Ferula sumbul*: Anti-HIV activity and inhibition of cytokine release. *Phytochemistry* 2000; 53: 689 - 97.

17. Appendino G, Mercalli E, Fuzzati N, Arnoldi L, Stavri M, Gibbons S, Ballero M, Maxia A. Antimycobacterial coumarins from the Sardinian giant fennel (*Ferula communis*). *J. Nat. Prod.* 2004; 67: 2108 - 10.

18. Barthomeuf C, Lim S, Iranshahi M, Chollet P. Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* inhibits the growth of human M4Beu metastatic pigmented melanoma cells through cell-cycle arrest in G1 and induction of caspase-dependent apoptosis. *Phytomedicine* 2008; 15: 103 - 11.

19. Shahverdi AR, Saadat F, Khorramizadeh MR, Iranshahi M, Khoshayand MR. Two matrix metalloproteinase from *Ferula persica* var. *persica*. *Phytomedicine* 2006; 13: 712 - 7.

20. Iranshahi M, Kalategi F, Rezaee R, Shahverdi AR, Ito C, Furukawa H, Tokuda H, Itoigawa, M. Cancer chemopreventive activity of terpenoid coumarins from *Ferula* species. *Planta Med.* 2008; 74: 147 - 50.

21. Ghannadi A, Sajjadi SE, Beigihasan A. Composition of the essential oil of *Ferula ovina* (Boiss.) Boiss. From Iran. *Daru* 2002; 10: 165 - 7.

22. Al-Khalil S, Aquel M, Afifi F, Al-Eisawi D. Effects of an aqueous extract of *Ferula ovina* on rabbit and guinea pig smooth muscle. *J. Ethnopharmacol.* 1990; 30: 35 - 42.

23. Bagirov VYu, Sheichenko VI, Aliev GV, Pimenov MG. Esters from *Ferula stylosa*. *Khim. Prir. Soedin.* 1980; 6: 789 - 91.

24. Bagirov VYu, Serkerov SV, Mir-Babaev NF, Pimenov MG. Aromatic esters of *Ferula dissecta. Khim. Prir. Soedin.* 1984; 1: 113 - 4.

25. Saidkhodzhaev AI, Nikonov GK. The structure of ferutinin. *Chem. Nat. Comp.* 1975; 9: 25 - 6.

26. Razdan TK, Qadri B, Qurishi MA, Khuroo MA, Kachroo PK. Sesquiterpene esters and sesquiterpene coumarin ethers from *Ferula jaeskeana*. *Phytochemistry* 1989; 28: 3389 - 93.

27. Saidkhodzhaev AI, Nikonov GK. Components of the roots of *Ferula ovina*. *Chem. Nat. Comp.* 1974; 10: 539.

28. Lhuillier A, Fabre N, Cheble E, Oueida F, Maurel S, Valentin A, Fourasté I, Moulis C. Daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis*. *J. Nat. Prod.* 2005; 68: 468 - 71.

29. Appendino G, Spagliardi P, Cravotto G, Pocock V, Milligan S. Daucane phytoestrogens: A structure-activity study. *J. Nat. Prod.* 2002; 65: 1612 - 5.

30. Zanoli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Vezzalini F, Baraldi M. Activity of single components of *Ferula hermonis* on male rat sexual behavior. *Int. J. Impot. Res.* 2005; 17: 513 - 8.

31. Duan H, Takaishi Y, Tori M, Takaoka S, Honda G, Ito M, Takeda Y, Kodzhimatov OK, Kodzhimatov K, Ashurmetov O. Polysulphide derivatives from *Ferula foetida*. *J. Nat. Prod.* 2002; 65: 1667 - 9.

32. Rajanikanth B, Ravindranath B, Shankaranaryana ML. Volatile polysulphides of asafoetida. *Phytochemistry* 1984; 23: 899 - 900.

33. Suzuki K, Okasaka M, Kashiwada Y, Takaishi Y, Honda G, Ito M, Takeda, Y, Kodzhimatov OK, Ashurmetov O, Sekiya M, Ikeshiro Y. Sesquiterpene lactones from the roots of *Ferula varia* and their cytotoxic activity. *J. Nat. Prod.* 2007; 70: 1915 - 8.

34. Amou Aghaei R. The effect of cold, alternating tempratures and nitrogenous compounds on seed germination of *Ferula ovina* Boiss. *J. Agric. Sci.* 2006; 16: 159 - 69.

35. Amou Aghaei R. The effect of giberelin, wet cold on seed germination of *Ferula ovina* Boiss. *Agric. Tech. Sci. Nat. Resources* 2006; 16: 159 - 69.

Downloaded from jmp.ir at 20:09 +0330 on Saturday September 23rd 2017