خالص‌سازی و تعیین ساختمان ترکیبات موجود در عصاره کلروفرمی قسمت‌های هوایی گیاه *Ferula hirtella*

زهره حبیبی[1]، احسان روستایی[2]*

۱- دانشیار، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- کارشناس ارشد شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم، گروه شیمی

تلفن: ۳٤-۲۲٤۳۱۹۳۳ (۰۲۱)، نمابر: ۲۲٤۳۱۹۳۸ (۰۲۱)

پست الکترونیک: ehsan_rosta.chem@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۲۹ **تاریخ تصویب:**۹۲/۵/۲٦

چکیده

مقدمه:جنس کما (*Ferula*) از جمله جنس‌های پرجمعیت خانواده چتریان است که بیش از ۱۳۰ گونه در جهان دارد و از این بین، ۳۰ گونه در ایران یافت می‌شود. گیاهان متعلق به این جنس دارای خواص دارویی بوده و در طب سنتی مورداستفاده قرار می‌گرفت.

هدف: این پژوهش به منظور خالص‌سازی و تعیین ساختمان ترکیبات موجود در عصاره کلروفرمی قسمت‌های هوایی گیاه *Ferula hirtella* انجام گرفت.

روش بررسی: در این تحقیق گونه *F. hirtella* از رویشگاه طبیعی خود واقع در آباده فارس جمع‌آوری شد. عصاره کلروفرمی قسمت‌های هوایی این گیاه استخراج شد و سپس خالص‌سازی با ستون کروماتوگرافی انجام گرفت.

نتایج: با انجام کروماتوگرافی ستونی برای اولین بار از عصاره کلروفرمی *F. hirtella* دو کومارین به نام فارنسیفرول C (Farneciferol C) و آملی‌پرنین (Umbelliprenin) و یک استروئید به نام β- استیگماسترول (β-stigmasterol) جداسازی شد و شناسایی آنها با استفاده از داده‌های طیفی ^{1}H NMR و ^{13}C NMR انجام گرفت.

نتیجه‌گیری: عمده ترکیبات عصاره کلروفرمی قسمت‌های هوایی گیاه *F. hirtella* از دسته کومارین‌ها می‌باشند و β- استیگماسترول برای اولین بار در عصاره کلروفرمی این گونه به دست آمد.

گل‌واژگان: *Ferula hirtella*، آمبلیپرنین، استیگماسترول، چتریان، فارنسیفرول C، کومارین

مقدمه

در فارسی به این گیاه کما، باریجه یا آنقوزه می‌گویند. جنس کما از جمله جنس‌های پرجمعیت خانواده چتریان است که بیش از ۱۳۰ گونه در جهان دارد و از میان آنها ۳۰ گونه در ایران یافت می‌شود [۱،۲]. این گونه‌ها، گیاهانی چندساله و دائمی هستند که غالباً در مناطق کوهستانی و گاهی بیابانی در آسیای میانه، شوروی سابق، ایران، افغانستان، ترکیه و چین پراکنده‌اند. تاکنون بر روی ترکیبات این جنس کارهای مختلفی انجام گرفته است و ترکیباتی از دسته‌های مختلف از جمله سزکویی‌ترپن‌ها [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، ضدسالک، ضدویروس، ضدمایکو باکتریوم، القاکننده آپوپتوز سلول‌های سرطانی ملانوما، مهارکننده ماتریکس متالوپروتئیناز، پیشگیری از سرطان و غیره شناسایی شده است [۱۵].

مهم‌ترین گیاهان این جنس که در طب گذشته سابقه مصرف دارند عبارتند از: *F. gumosa* و *F. assa-foetida* که گونه آخری تولید اولنوگم رزینی می‌کند و خواص دارویی دارد [۱۹ – ١٦]. طبق تحقیقی که در بانک‌های اطلاعاتی و چکیده نامه‌های شیمی انجام گرفت، هیچ‌گونه گزارشی از تحقیق بر روی عصاره‌ی قسمت‌های هوایی این گونه یافت نشد، لذا عصاره‌ی قسمت‌های هوایی این گیاه برای تحقیق مورد استفاده قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری و تعیین نام علمی گیاه

قسمت‌های هوایی گیاه *F. hirtella* به منظور جداسازی و شناسایی ترکیبات عصاره، از رویشگاه طبیعی آن در اطراف شهر آباده در استان فارس جمع‌آوری و در مؤسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع ایران تعیین نام علمی شد.

مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

دمای ذوب محصولات با استفاده از دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ در لوله موئین گرفته شده و به صورت تصحیح نشده، گزارش شده است. طیف‌های ^{1}H NMR با استفاده از اسپکترومتر Bruker AQS AVANCE (300 MHz)، ثبت شده است. برای مشاهده لکه TLC از دستگاه UV استفاده شده است. حلال مورد استفاده در طیف‌های NMR کلروفرم دوتره با درصد خلوص ۹۹/۵ در صد بوده و جابه‌جایی‌های شیمیایی برحسب ppm می‌باشد حلال‌های مورد استفاده همگی از شرکت مجللی تهیه شده است و بعد از تقطیر مورد استفاده قرار می‌گرفت. سیلیکاژل مورد استفاده در جداسازی با استفاده از سیلیکای ٦۰ و سیلیکاژل مورد استفاده در جداسازی با استفاده از صفحات TLC مخصوص کروماتوگرافی لایه نازک با معرف GF_{254} بود.

عصاره‌گیری و جداسازی مواد

به منظور عصاره‌گیری ٦۰۰ گرم از قسمت‌های هوایی گیاه *Ferula hirtella*، خرد و به مدت ٤۸ ساعت در حلال کلروفرم خیسانده شد. پس از گذشت ٤۸ ساعت عصاره‌ی حاصل صاف شد و توسط تبخیرکننده‌ی دوار در فشار کاهش یافته در دمای ٤۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ شد. این عمل سه مرتبه تکرار شد تا بتوان بیشترین عصاره ممکن را از گیاه به دست آورد. عصاره‌ی حاصل در حمام آب گرم در حداقل متانول حل شد و به مدت ٤۸ ساعت به منظور چربی‌زدایی در فریزر قرار داده شد. پس از ٤۸ ساعت عصاره‌ی حاصل صاف شد و چربی‌ها از آن جدا شد. مجدداًتوسط تبخیرکننده‌ی دوار در فشار کاهش یافته، متانول عصاره تبخیر و به این ترتیب عصاره جهت کروماتوگرافی ستونی آماده شد.

پس از اتمام مراحل عصاره‌گیری و چربی‌زدایی، عصاره‌ی باقیمانده (۲۲/۷ گرم) به صورت مخلوط‌های غلیظ قهوه‌ای رنگ به دست آمد. جداسازی اولیه‌ی اجزای تشکیل‌دهنده‌ی عصاره با استفاده از کروماتوگرافی ستونی انجام شد. ستون‌های مورد استفاده در این مرحله و مراحل بعدی از لحاظ اندازه و

ابعاد متناسب با مقدار نمونه تزریقی به ستون انتخاب شدند. به منظور وارد کردن نمونه به ستون، عصاره‌ی موردنظر درکلروفرم حل شد. سپس سیلیکاژل (۰/۲– ۰/۰۶۳ میلی‌متر) به تدریج به آن اضافه شد و حلال آن توسط تبخیرکننده‌ی دوار تبخیر شد تا زمانی که یک پودر یکنواخت از عصاره‌ی تثبیت شده روی سیلیکاژل به دست آید. در حالی که شیر ستون کروماتوگرافی بسته بود و حلال کمی روی سطح سیلیکاژل وجود داشت، پودر یکنواخت سیلیکاژل و عصاره اضافه شد. پس از آن با افزایش حلال‌هایی با قطبیت متفاوت جداسازی انجام شد به این ترتیب که از حلال کاملاً غیرقطبی *n*– هگزان شروع شد و سپس با افزایش اتیل استات طبق جدول شماره‌های ٤–١ قطبیت افزایش یافت. حجم حلال‌هایی که در هر نوبت اضافه شد، ١٠٠ میلی‌لیتر و حجم فرکشن‌های جمع‌آوری شده در هر ارلن، ٧٥ میلی‌لیتر بود. در نهایت ستون با متانول شسته شد تا تمامی اجزای باقیمانده از ستون خارج شود. از فرکشن‌های به دست آمده (**٤٧** عدد)، کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از ورقه‌های سیلیکاژل روی آلومینیوم انجام شد. با توجه به داده‌های حاصل از TLC فرکشن‌های مشابه به یکدیگر اضافه شدند. در ادامه نیز جهت خالص‌سازی بیشتر فرکشن‌ها از کروماتوگرافی ستونی مجدد (با ستون‌های کوچک‌تر)، کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (با استفاده از صفحات شیشه‌ای) و نوبلور کردن استفاده شد.

جدول شماره ١– جابجایی شیمیایی پروتون‌ها و کربن‌های فارنسیفرول C در NMR ٣٠٠ مگاهرتز در حلال کلروفرم دوتره

جابجایی شیمیایی δ_H (ppm)	جابجایی شیمیایی δ_C (ppm)	شماره کربن/پروتون
–	-	١
–	١٦١/٧	٢
٦/٢٦ d	١١٢/٦	٣
٧/٦٦ d	١٤٣/٢	٤
٧/٣٨ d	١٢٨/٥	٥
٦/٨٧dd	١١٢/٨	٦
-	١٦٠/٩	٧
-	١٠١/٣	٨
-	١٥٥/٥	٩
-	١١٢/١	١٠
٤/٦d	٦٥/١	١'
٥/٤br t	١١٨/٣	٢'
-	١٤٢/٢	٣'
٤/٠٦ m	٣٩/٣	٤'
١/٢ m	٢٥/٥	٥'
١/٩٥ m	٥٤/٩	٦'

ادامه جدول شماره ۱-

جابجایی شیمیایی δ_H (ppm)	جابجایی شیمیایی δ_C (ppm)	شماره کربن/پروتون
-	۸۵/۷	۷'
۱/٤٥ m	۳۸/۲	۸'
۱/٥ m	۲٥/٤	۹'
۳/۷br t	۸٦/۳	۱۰'
-	٤٤/۹	۱۱'
۱/۰٥ s	۲٥/۸	۱۲'
۱/۰۳ s	۲۳/۱	۱۳'
۱/۳٤ s	۱۸/٦	۱٤'
۱/۷۷ s	۱٦/٥	۱٥'

جدول شماره ۲- جابجایی شیمیایی پروتون‌ها و کربن‌های آمبلی‌پرنین در NMR ۳۰۰ مگاهرتز در حلال کلروفرم دوتره

جابجایی شیمیایی δ_H (ppm)	جابجایی شیمیایی δ_C (ppm)	شماره کربن/پروتون
–	-	۱
–	۱٦۱/۷	۲
٦/۲٦ d	۱۱۲/۸	۳
۷/٦٤ d	۱٤۳/۳	٤
۷/۳۷ d	۱۲۸/٦	٥
٦/٥br d	۱۱۸/٦	٦
-	۱٦۲	۷
٦/۸br d	۱۰۱/٥	۸
-	۱٥٥/۷	۹
-	۱۱۲/۳	۱۰
٤/٦ d	٦٥/۱	۱'
٥/٤۸br t	۱۱۳	۲'
-	۱٤۲/۱	۳'
۲/۱ m	۳۹/٤	٤'
۲/۱٥ m	۲٦	٥'
٥/۰۹br t	۱۲٤/۲	٦'

ادامه جدول شماره ۲-

جابجایی شیمیایی δ_H (ppm)	جابجایی شیمیایی δ_C (ppm)	شماره کربن/پروتون
-	۱۳۵/۱	۷'
۱/۹۸ m	۳۹/۵	۸'
۲/۰۵ m	۲٦/٦	۹'
۵/۱br d	۱۲۳/۵	۱۰'
-	۱۳۱/۱	۱۱'
۱/۷۸ s	۱٦/٦	۱۲'
۱/٦۱ s	۱۵/۹	۱۳'
۱/٦۹ s	۲۵/۷	۱٤'
۱/٦۱ s	۱۷/۵	۱۵'

جدول شماره ۳- جابجایی شیمیایی پروتون‌ها و کربن‌های β- استیگماسترول در NMR ۳۰۰ مگاهرتز در حلال کلروفرم دوتره

جابجایی شیمیایی δ_H (ppm)	جابجایی شیمیایی δ_C (ppm)	شماره کربن/پروتون
–	۳۷/۳	۱
–	۳۱/٦	۲
۳/۵۲ m	۷۱/۸	۳
–	٤۲/۳	٤
–	۱٤۰/۸	۵
۵/۳۷br d	۱۲۱/۷	٦
–	۳۱/۹	۷
۱/٤٤ m	۳۱/۹	۸
۰/۹۷ m	۵۱/۲	۹
–	۳٦/۵	۱۰
–	۲۱/۱	۱۱
–	۳۹/۸	۱۲
-	٤۲/۳	۱۳
۰/۹۷ m	۵٦/۹	۱٤

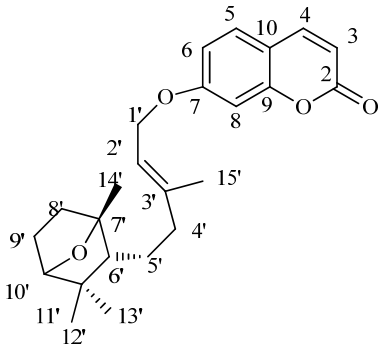
ادامه جدول شماره ۳-

جابجایی شیمیایی δ_H (ppm)	جابجایی شیمیایی δ_C (ppm)	شماره کربن/پروتون
-	۲٤/۵	۱۵
-	۲۸/۹	۱٦
۱/۱۳ m	۵۵/۹	۱۷
۱/۰٤ m	۱۲/۳	۱۸
۱/۰۲ m	۱۹/٤	۱۹
۱/۳۸ m	٤۰/۵	۲۰
۰/٦۹ d	۲۱/۱	۲۱
۵/۲۰dd	۱۳۸/۳	۲۲
۵/۱۵dd	۱۲۹/۳	۲۳
۰/۹۰ m	۵۱/۲	۲٤
۱/۵۷ m	۳۱/۹	۲۵
۰/۸۵ d	۱۹	۲٦
۰/۸٤ d	۲۱/۲	۲۷
-	۲۵/۵	۲۸
۰/۸۱ t	۱۱/۹	۲۹

نتایج

اولین ترکیب جداشده از این گیاه فارنسیفرول C (۱) بود. این ترکیب دارای فرمول مولکولی $C_{۲٤}H_{۳۰}O_٤$ و جرم مولکولی $g.mol^{-۱}$ ۳۸۲/٤۹ می‌باشد و در دمای تقریباً ۸۵ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شود. این ترکیب یکی از ترکیبات اصلی جدا شده از گیاه *F. assa-foetida* است [۲۰] و ساختمان آن قبلاً تعیین شده بود. ساختار این ترکیب در شکل شماره ۱ آمده است.

پیام مربوط به پروتون‌های H-۳ و H-٤ به صورت دو پیام دوتایی به ترتیب در ٦/۲٦ و ppm ۷/٦٦ با ثابت جفت شدگی ۹/۵ هرتز در طیف ^{1}H NMR ظاهر شده‌اند. در ppm ٦/۸۷ یک پیام دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدگی ۸ و ۲/٤ هرتز مشاهده می‌شود که مربوط به پروتون‌های H-٦ می‌باشد. پیام دوتایی پهن با ثابت شکافتگی ۵/۳ هرتز در ppm ۳/۷۳ مربوط به پروتون‌های H-۱۰' است. پیام دوتایی با جابجایی شیمیایی ppm ٤/٦۱ و ثابت شکافتگی ٦/۵ هرتز نیز مربوط به پروتون H-۱' است. در طیف کربن این ترکیب پیام مشاهده شده در ppm ۱٦۱/۷ مربوط به گروه کربونیل است و به ۲- **c** نسبت داده می‌شود. پیام مربوط به ۷-**c** نیز در ppm ۱٦۰/۹ مشاهده می‌شود. جابجایی شیمیایی سایر پروتون‌ها و کربن‌ها در جدول شماره ۱ آورده شده است.



7-(((*E*)-3-methyl-5-((1*R*,2*R*)-1,3,3-trimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pent-2-en-1-yl)oxy)-2*H*-chromen-2-one

شکل شماره ۱- فارنسیفرول C

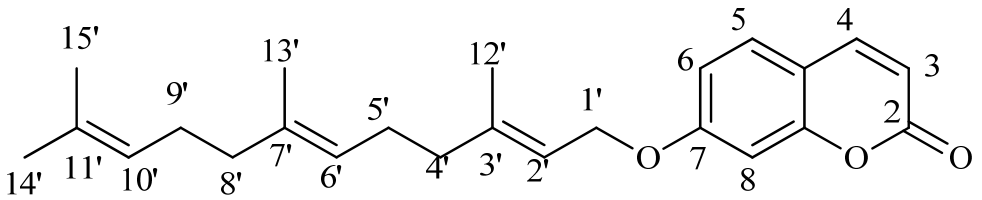
پیام مربوط به پروتون‌های H-۳ و H-٤ به صورت دو پیام دوتایی به ترتیب در ٦/٢٦ و ٧/٦٦ ppm با ثابت جفت شدگی ٩/٥ هرتز در طیف ^{1}H NMR ظاهر شده‌اند. در ٦/٨٧ ppm یک پیام دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدگی ٨ و ٢/٤ هرتز مشاهده می‌شود که مربوط به پروتون‌های H-٦ می‌باشد. پیام دوتایی پهن با ثابت شکافتگی ٥/٣ هرتز در ٣/٧٣ ppm مربوط به پروتون‌های H-١٠' است. پیام دوتایی با جابجایی شیمیایی ٤/٦١ ppm و ثابت شکافتگی ٦/٥ هرتز نیز مربوط به پروتون H-١' است. در طیف کربن این ترکیب پیام مشاهده شده در ١٦١/٧ ppm مربوط به گروه کربونیل است و به ٢- **c** نسبت داده می‌شود. پیام مربوط به ٧-**c** نیز در ١٦٠/٩ ppm مشاهده می‌شود. جابجایی شیمیایی سایر پروتون‌ها و کربن‌ها در جدول شماره ١ آورده شده است.

ماده‌ای دومی که از این ترکیب جدا شده است یک کومارین پرنیل‌دار شده است که به دسته‌ی سزکویی‌ترپن کومارین‌ها تعلق دارد و در بسیاری از گیاهان جنس ***Ferula*** یافت می‌شود. نام این ترکیب آملی‌پرنین (٢) است. فرمول مولکولی آن $C_{٢٤}H_{٣٠}O_{٣}$ و جرم مولکولی آن ٣٦٦/٥ g.mol^{-1} است. در محدوده‌ی دمایی ٥٧ - ٥٩ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شود. ساختار آمبلی‌پرنین در شکل شماره ٢ آمده است.

در طیف ^{1}H NMR این ترکیب، یک پیام دوتایی با ثابت شکافتگی ٦/٥ هرتز در ٤/٦١ ppm دیده می‌شود که مربوط به پروتون‌های گروه متیلن متصل به اکسیژن است. یک پیام سه‌تایی پهن در ٥/٤٨ ppm با ثابت شکافتگی ٦/٣ هرتز مربوط به پروتون اولفینی H -٢' می‌باشد. پیام مربوط به پروتون‌های اولفینی H-٦' و H -١٠' نیز به ترتیب در ٥/٠٩ و ٥/١١ ppm قابل رویت است. پیام یکتایی پهن در ٦/٨٣ ppm نیز مربوط به پروتون H -٨ می‌باشد. پیام مشاهده شده در ١٦١/١ ppm مربوط به گروه کربونیل است و به ٢- c ارتباط داده می‌شود. پیام‌های مربوط به گروه‌های متیل '١٢، '١٣، '١٤ و '١٥ به ترتیب در ١٦/٦، ١٥/٩، ١٧/٥ و ٢٥/٧ ppm مشاهده شده است. جابجایی شیمیایی سایر پروتون‌ها و کربن‌ها در جدول شماره ٢ آورده شده است.

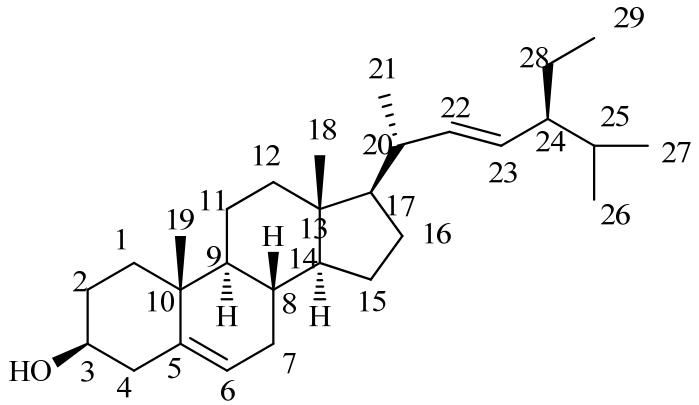
سومین ترکیبی که از این گیاه به دست آمده β- استیگماسترول (٣) است که دارای فرمول مولکولی $C_{٢٩}H_{٤٨}O$ و جرم مولکولی$^{-١}$ g.mol ٤١٢/١٧ می‌باشد و در دمای ١٥٥ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شود. ساختار این ترکیب نیز در شکل شماره ٣ آمده است.

پیک مربوط به H-٦ (گروه CH=) در نتیجه‌ی کوپل با H-٧ با ثابت جفت شدگی ٤/٨ هرتز در ٥/٣٧ ppm ظاهر شد. پیام دوتایی موجود در ٥/٢٠ ppm نیز متعلق به H-٢٢ و H-٢٣ است که در نتیجه‌ی جفت شدن با یکدیگر و همچنین با پروتون مجاورشان به صورت یک پیام دوتایی دوتایی ظاهر می‌شوند. سیگنال مربوط به پروتون OH هم در ٢/١٩ ppm به صورت یکتایی ظاهر شده است. در طیف کربن سیگنال موجود در ١٤١/١ ppm مربوط به کربن اولفینی فاقد هیدروژن C -٥ و سه پیام موجود در ١٣٧/٣، ١٣٠/٤ و ١٢٢/١ ppm به ترتیب مربوط به کربن‌های اولفینی شماره‌های ٦، ٢٢ و ٢٣ می‌باشند. پیام موجود در ٧٢/٣ ppm مربوط به C -٣ می‌باشد که به دلیل اتصال به اکسیژن گروه OH به میدان پایین جابجا شده است. پیام مربوط به برخی دیگر از پروتون‌ها و کربن‌ها در جدول شماره ٣ آورده شده است.



7-(((2*E*,6*E*)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)oxy)-2*H*-chromen-2-one

شکل شماره ۲- آملی‌پرنین



(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*S*,*E*)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ol

شکل شماره ۳- β- استیگماسترول

بحث

پس از انجام کروماتوگرافی ستونی دو کومارین به نام فارنسیفرول C و آملی‌پرنین و یک استروئید به نام β- استیگماسترول جداسازی و شناسایی شد. این ترکیبات در تحقیقات قبلی بر روی گیاهان دیگر جداسازی و شناسایی شده بود، اما در این تحقیق موفق شدیم این ترکیبات را برای اولین بار از عصاره کلروفرمی *F. hirtella* جداسازی و شناسایی کنیم. فارنسیفرول C (۱)، یکی از ترکیبات اصلی جداشده از گیاه *F. assa-foetida* است و برای پیشگیری از سرطان استفاده می‌شد. این ترکیب در نسبت حلال n- هگزان: اتیل استات (۲:۳) جداسازی شد. آملی‌پرنین (۲)، یک کومارین پرنیل‌دار شده است که به دسته‌ی سزکویی‌ترپن کومارین‌ها تعلق دارد ودر بسیاری از گیاهان جنس *Ferula* یافت می‌شود. در این تحقیق آملی‌پرنین در نسبت حلال n- هگزان: اتیل استات (۱:٤) جداسازی شده است. گزارش شده است که آملی‌پرنین از تولید رنگدانه‌های قرمز در برخی از گیاهان جلوگیری می‌کند [۲۱]، به عنوان عامل ضد تومور در برخی سرطان‌ها عمل می‌کند [۲۲] و همچنین به عنوان عامل ضدالتهاب به شمار می‌رود [۲۳]. β- استیگماسترول (۳) یک فیتوسترول غیراشباع است که به صورت تجاری از دانه‌های سویا به دست می‌آید و به عنوان ماده‌ی اولیه در سنتز استروئیدهای دارویی کاربرد دارد. طبق اطلاعات موجود، β- استیگماسترول از گیاهانی چون *Typha latifolia* و *Ambroma augusta*، استخراج و جداسازی شده است [۲٤،۲۵]. این ترکیب نیز در نسبت حلال n- هگزان: اتیل استات (۱:۳) به دست آمده است. ساختار این ترکیبات با

استفاده از داده‌های طیفی ^{1}H NMR و ^{13}C NMR و گرفتن نقطه ذوب آنها شناسایی شد.

این مقاله اولین گزارش از استخراج فارنسیفرول C و آملی‌پرنین و β – استیگماسترول از گونه *Ferula hirtella* در جهان می‌باشد.

منابع

1. Mozaffarian V. The Family of Umbelliferae in Iran, Keys and Distribution. Research Institute of Forests and Rangelands Press. Tehran. 1983, p: 114.

2. Mozaffarian V. A Dictionary of Iranian Plant Names. Farhang Moaser Press. Iran. 1996, p: 228.

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 and 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 and Ashurmetov O. Sesquiterpenes from *Ferula penninervis*. *J. Nat. Prod*. 2002; 65: 1897 - 903.

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

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

9. Iranshahi M, Amin G andShafiee 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 and Pizza C. Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and in vitro antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes. *Phytochem.* 2007; 68: 554 - 61.

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

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

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

14. Iranshahi M, Mojarab M, Sadeghian H, Hanafi-Bojd MY and Schneider B. Polar secondary metabolites of *Ferula persica* roors. *Phytochem.* 2008; 69: 473 - 8.

15. Nazari ZE and Iranshahi M. Biologically active sesquiterpenecoumarins from *Ferula* species, *Phytotherapy Res*. 2010; 25: 315 - 23.

16. Zargari A. Medicinal Plants. Tehran Uniyersity Publication. Tehran. 1996, p: 592.

17. Eigner D, Scholz D. Das Zauberbüchlein der Gyani Dolma. *Pharm. Unserer Zeit.* 1990; 19: 141.

18. Afifi FU and Abu-Irmaileh B. Herbal medicine in Jordan with special emphasis on less commonly used medicinal herbs *J. Ethnopharmacol*. 2000; 72: 101.

19. Iranshahy M, Iranshahi M. Traditional uses, Phytochemistry and Pharmacology os asafetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)- A review. *J. Ethnopharmacol*. 2011; 134: 1 - 10.

20. Lee JH, Choi S, Lee Y, Lee HJ, Kim KH, Ahn KS, Bae H, Lee HJ, Lee EO, Ahn KS, Ryu SY, Lü J and Kim SH. *Mol. Cancer. Ther.* 2010; 9: 389.

21. Iranshahi M, Shahverdi AR, Mirjani R, Amin

GR andShafiee A. Umbelliprenin from *Ferula persica* roots inhibits the red pigment production in Serratiamarcescens. *Z. Naturforsch.* 2004; 59: 506 - 8.

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

23. Curini M, Epifano F, Maltese F, Marcotullio MC, Tubaro A, Altinier G, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of natural and semisynthetic geranyloxycoumarins. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 2004; 14: 2241 - 3.

24. Alam MS, Chopra N, Ali M and Niwa M. Oleanen and stigmasterol derivatives from *Ambromaaugusta*. *Phytochem.* 1996; 41: 1197 - 200.

25. Della Greca M, Monaco P and Previtera L. Stigmasteroles from *Typhalatifolia*. *J. Nat. Prod.* 1990; 53: 1430 - 5.