

(گزارش کوتاه)

بررسی فیتوشیمیایی اسانس گیاه *Catha edulis* Forsk.

برای نخستین بار در ایران

مرتضی غلامی^{*}، مینا دوراندیشان^۲

استادیار، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه گلستان، گرگان، ایران
آکارشناس ارشد، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه گلستان، گرگان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۳۰ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۴/۴/۲۳

چکیده

گیاه خات با نام علمی *Catha edulis* Forsk. متعلق به تیره شمشاد از مصارف زیادی در کشورهای همسایه، ولی در داخل کشور ناشناخته است. هدف از این تحقیق بررسی و مطالعه شیمیایی اسانس گیاه خات می‌باشد. برگ‌های این گیاه در تابستان ۱۳۹۳ از منطقه شامانیکای آفریقای جنوبی جمع‌آوری گردید. از دستگاه کلونجر به منظور استخراج اسانس و از دستگاه کروماتوگرافی گازی با طیف سنج جرمی (GC-MS) برای شناسایی ترکیبات تشکیل دهنده اسانس استفاده شد. از میان ۳۲ ترکیب شناسایی شده در اسانس گیاه که ۸۳/۴ درصد از کل اسانس را تشکیل می‌دادند، به ترتیب ترکیبات: ترانس- کاریوفیلن (۳/۴۶ درصد)، منتول (۴/۸۱ درصد)، پالمیتیک آلدئید (۳/۴۴ درصد)، اسید پالمیتیک (۸/۰۱ درصد) و کورن (۴۸/۱۲ درصد) از مهمترین مواد متشکله اسانس گزارش گردید. ترکیب کورن دارای اثرات ضدسرطانی جالبی است که برای اولین بار در این گیاه با این مقدار فراوان مشاهده می‌شود. وجود ترکیبات ضدسرطان در عصاره و اسانس این گیاه نشان می‌دهد که گیاه خات به دلیل ستر ترکیبات ثانویه دارویی مثل کورن می‌تواند به عنوان یک منبع دارویی با اثر ضدسرطانی مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: اسانس، خات (*Catha edulis* Forsk.)، کورن

اثرات اصلی سمی شامل بی‌خوابی، بی‌اشتهایی، یبوست، ضعف عمومی، تحریک‌پذیری، میگرن و اختلال در قدرت جنسی در مردان می‌باشد (Wabe and Adem Mohammed, 2012). بخش عمده روانگردان گیاه خحات، آلکالوئید S(-)-a-aminopropiophenone است که به‌عنوان کاتینون (cathinone) هم شناخته شده است. علاوه بر این، آلکالوئیدهای با فعالیت کمتر، norpseudoephedrine (cathine) S, S-(+) - R, S(-)-norephedrine را می‌توان در مواد گیاهی یافت. فنیل آلکیل آمین‌ها (phenylalkylamines) و کاتیدولین‌ها (cathedulins)، آلکالوئیدهای مهمی هستند که به لحاظ ساختاری به آمفتامین مرتبط هستند. آمفتامین‌هایی نظیر ترکیبات موجود در گیاه، برای درمان اعتیاد به آمفتامین‌ها بسیار ارزشمند می‌باشند (Odenwald, 2013; Gambaro, 2012).

مسئله خاص و مهم در مورد این گیاه، خطر تجارت غیر قانونی آن به‌عنوان یک منبع طبیعی از ترکیبات مخدر در آینده می‌باشد. بنابراین شناخت و مطالعه ترکیب شیمیایی گیاه، ما را در درک ارزش‌های شیمیایی و مواد تشکیل‌دهنده فعال آن کمک خواهد کرد. بدین ترتیب در این تحقیق به مطالعه و بررسی شیمیایی اسانس گیاه خحات پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

تهیه نمونه‌ها: برگ‌های تازه گیاه خحات در تابستان ۱۳۹۳ از منطقه شامانیکا در آفریقای جنوبی خریداری شد. نمونه‌ها به شکل بسته‌بندی شده در خلا تحویل گرفته شد و پس از آن در هوای آزاد و دور از نور خورشید خشک شد. مقداری از گیاه به‌عنوان نمونه در هر باریم گیاهان دارویی و مواد مخدر موسسه تحقیقات دانشگاه شهید بهشتی تهران سپرده شد. در شکل ۱ زیر تصویر برگ این گیاه مشاهده می‌شود.

گیاه خحات با نام علمی *Catha edulis* Forsk. درختچه‌ای همیشه سبز متعلق به تیره شمشاد (Celastraceae) است، که عمدتاً در اسیوپ، کنیا، مالاوی، اوگاندا، تانگانیکا، تانزانیای، سومالیا، زامبیا و یمن کشت، اما همچنین به کشورهای دیگر وارد شده است. بسیاری از مناطق جهان، مثل چای و سیگار در جامعه شهرت دارد (Odenwald, 2013; Ageely, 2009). خحات حاوی بیش از ۴۰ ترکیب از جمله آلکالوئیدها، ترپنوئیدها، فلاونوئیدها، گلیکوزیدها، تانن‌ها، استرول‌ها، اسیدهای آمینه، ویتامین‌ها و مواد معدنی همچون فلوراید، آهن، کلسیم، و منیزیم می‌باشد. خحات اگر به مقدار متعادل مورد استفاده قرار گیرد به‌عنوان یک محرک و مسکن عمل می‌کند. این امر مشخص شده است که گیاه خحات بطور واضح اثر معتادکنندگی ندارد، به گونه‌ای که با مانع شدن از مصرف کردن گیاه خحات توسط معتادان هیچ گونه از علائم مرض و بیماری در آنها ظاهر نمی‌شود. مصرف زیاد همچنین سبب لاغری می‌شود که نتیجه از بین بردن اشتها و سستی است. به‌طور کلی جویدن خحات سبب یبوست می‌شود اگر چه تعدادی گزارشات حاکی از کاهش یبوست در اثر مصرف این گیاه است. جویدن زیاد خحات منجر به بروز سرطان دهان می‌شود، همین‌طور آمادگی بدن برای پذیرش مواد مخدر صنعتی همچون آمفتامین‌ها افزایش پیدا می‌کند (Odenwald, 2013, Murry et al., 1989; Nencini and Ahmed, 2008).

جویدن برگ‌های تازه و ساقه به‌عنوان یک محرک سمپاتیک عمل می‌کند که تولید عطر قوی و تشنگی شدید را ایجاد می‌کند (Gambaro et al., 2012; Al-heneshi and Skaug, 2005; Toennes et al., 2003). اثرات عمده‌ای از خحات بر روی سیستم دستگاه گوارش، سیستم اعصاب، قلبی و عروقی، تنفسی می‌باشد.

سانتی‌گراد تا ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۴ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه افزایش یافت. از گاز حامل هلیوم با سرعت جریان ۱/۱ میلی‌متر بر دقیقه استفاده شد و از انرژی یونیزاسیون ۷۰ الکترون ولت استفاده شد. ترکیبات اسانس از طریق محاسبه شاخص بازداری تحت شرایط برنامه‌ریزی شده دمایی برای نرمال آلکان (C₆-C₂₄) شناسایی شدند.

نتایج

با مطالعه و بررسی دقیق زمان‌های بازداری ترکیبات، شاخص بازداری، طیف‌های جرمی و مقایسه این پارامترها با ترکیبات استاندارد و کتابخانه رایانه دستگاه (Adams, 2001)، ۳۲ ترکیب در اسانس گیاه‌شناسایی شد که ۸۳/۴ درصد از کل اسانس را تشکیل می‌دادند که مهم‌ترین ترکیبات اسانس شامل کورن، اسید پالمیتیک، منتول، ژرماکریل-دی، بی‌سیکلو ژرماکرن و ترانس-کاریوفیلین گزارش گردید.

بحث

برای اینکه گیاه خات اثر محرک ملایمی داشته باشد باید برگ‌های جوان آن جویده شود. با جویدن برگ خات، ماده کاتینون به درون بزاق خارج می‌شود و به‌طور مستقیم از طریق مخاط دهان و در معده جذب می‌شود که اثر سرخوشی فوری و به دنبال آن حالت افسردگی ایجاد می‌کند. اگرچه بسیاری از اثرهای محرک آن توسط گیاه خاتی بدست می‌آید که برگ‌های تازه و شاخه‌های نرم دارد اما مصرف پودر مانند و خشک شده آنها نیز در شکل‌های چای، دم کرده و استعمال دخانیات نیز دیده شده استبرگ‌های فراوری شده و ریشه‌های گیاه خات برای درمان آنفولانزا، سرفه، سوزاک، تنگی نفس و بعضی مشکلات قفسه سینه بکار برده می‌شود (Odenwald, 2013).

روش استخراج اسانس: اسانس گیری ۵۰ گرم از نمونه به روش تقطیر با آب با استفاده از دستگاه کلونجر^۱ انجام شد. اسانس‌گیری به مدت ۳-۳/۵ ساعت ادامه یافت و مایع روغنی حاصل جمع‌آوری و توسط سولفات سدیم خشک شد.

شناسایی ترکیبات تشکیل دهنده اسانس: پس از آماده سازی اسانس و تزریق آن به دستگاه GC (Shimadzu) شرایط مناسب برای بهترین جداسازی بدست آمد. سپس شناسایی ترکیبات تشکیل دهنده اسانس با استفاده از روش کوپل شده کروماتوگرافی گازی با طیف سنج جرمی (GC-MS) انجام پذیرفت. شناسایی ترکیبات با استفاده از پارامترهای مختلف از قبیل زمان و شاخص بازداری (RI)، مطالعه طیف‌های جرمی و مقایسه این طیف‌ها با ترکیبات استاندارد و اطلاعات موجود در کتابخانه رایانه دستگاه GC-MS (Wiley 7.0) صورت گرفت (Adams, 2001).

مشخصات دستگاهی

دستگاه GC: برای آنالیز GC از گاز کروماتوگراف شرکت شیمادز و مدل 9A، مجهز به ستون از نوع 1-DB و طول ۳۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میلی‌متر و ضخامت لایه نازک ۰/۲۵ میکرومتر استفاده شد. دمای آن به مدت ۵ دقیقه در ۴۰ درجه سانتی‌گراد نگه داشته شد و سپس تا ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۴ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه افزایش یافت. دمای قسمت تزریق و آشکارساز (FID) ۲۶۰ درجه سانتی‌گراد بود و از گاز حامل هلیوم با سرعت ۳۲ سانتی‌متر بر ثانیه استفاده شد.

دستگاه GC/MS: برای آنالیز GC/MS از دستگاه Varian مدل ۳۴۰۰ مجهز به ستون DB-1 به طول ۳۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میلی‌متر و ضخامت لایه نازک ۰/۲۵ میکرومتر استفاده شد. دمای آن از ۶۰ درجه

جدول ۱- ترکیبات شیمیایی اسانس گیاه خات

شاخص بازداری (RI)	LRI	درصد	نام ترکیبات	ردیف
۹۵۱	۹۵۲	۰/۱۱	benzaldehyde	۱
۱۰۹۳	۱۰۹۵	۰/۱۸	linalool	۲
۱۱۰۴	۱۱۰۰	۰/۲۶	nonanal	۳
۱۱۴۶	۱۱۴۷	۰/۹۱	p-menthone	۴
۱۱۵۸	۱۱۵۸	۱/۷۷	iso-menthone	۵
۱۱۶۹	۱۱۶۷	۴/۸۱	menthol	۶
۱۱۹۰	۱۱۸۹	۰/۳۴	α -terpineol	۷
۱۲۰۲	۱۲۰۱	۰/۱۷	n-decanal	۸
۱۲۳۰	۱۲۳۳	۰/۳۴	pulegone	۹
۱۲۶۱	۱۲۶۰	۰/۲۶	e-2-decenal	۱۰
۱۲۹۶	۱۲۹۴	۰/۷	menthyl acetate	۱۱
۱۳۸۰	۱۳۷۹	۰/۳۹	geranyl acetate	۱۲
۱۳۸۳	۱۳۴۸	۰/۷۴	β -burbunene	۱۳
۱۳۹۷	۱۴۰۰	۰/۰۸	tetradecane	۱۴
۱۴۱۵	۱۴۱۷	۳/۴۶	e-caryophyllene	۱۵
۱۴۵۰	۱۴۵۲	۰/۱۵	α -humulene	۱۶
۱۴۵۳	۱۴۵۴	۰/۴۶	e- β -farnesene	۱۷
۱۴۸۴	۱۴۸۴	۲/۳۴	germacrened	۱۸
۱۴۸۷	۱۴۸۶	۰/۳۷	β -lonone	۱۹
۱۴۹۵	۱۴۹۵	۰/۱۲	γ -amorphene	۲۰
۱۵۰۹	۱۵۰۹	۰/۱۴	tridecanal	۲۱
۱۵۰۱	۱۵۰۰	۰/۳۶	bicyclogermacrene	۲۲
۱۵۲۱	۱۵۱۹	۰/۴۶	β -bazzanene	۲۳
۱۵۶۸	۱۵۶۸	۰/۳۲	lauric acid	۲۴
۱۵۸۰	۱۵۸۲	۰/۲	caryophyllene oxide	۲۵
۱۵۹۰	۱۵۹۰	۰/۵۸	viridiflorol	۲۶
۱۶۰۰	۱۵۹۹	۲/۰۷	widdrol	۲۷
۱۶۰۸	۱۶۱۱	۰/۴۹	tetradecanal	۲۸
۱۸۱۵	۱۸۱۹	۳/۴۴	palmitic aldehyde	۲۹
۱۹۷۰	۱۹۷۲	۸/۰۱	palmitic acid	۳۰
۲۰۴۳	۲۰۴۲	۴۸/۱۲	kaurene	۳۱
۲۲۱۹	۲۲۱۸	۱/۲۸	e-phytol acetate	۳۲
		۹/۸۷	oxygenated monoterpenes	۳۳
		۸/۰۸	sesquiterpenhydrocarbones	
		۲/۸۵	oxygenate sesquiterpenes	
		۵۱/۰۰	diterpenhydrocarbones	
		۸/۳۳	fatty acids	
		۳/۳۰	سایر	
		۸۳/۴۳	کل	

ترکیبات تشکیل دهنده اسانس به ترتیب خروج از ستون DB-1 لیست شده‌اند.

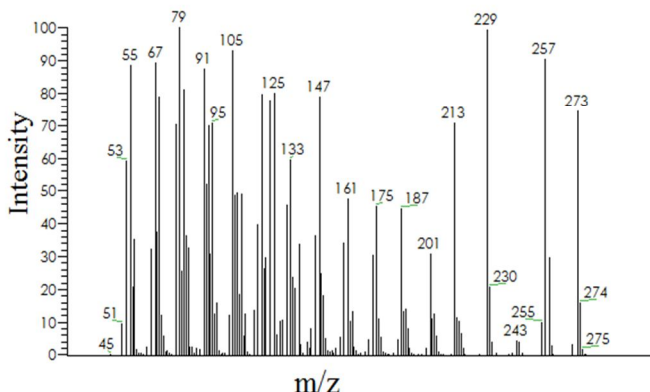
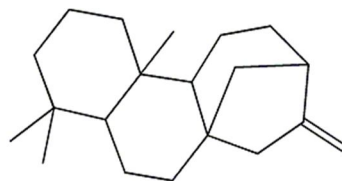
روش شناسایی: (MS, RI)

$C_{15}H_{24}$ اسی آنزیمی با نام سیستمی -farnesyl- (2E, 6E) diphosphate diphosphate lyase Crocoll *et al.*, bicyclogermacrene- forming است (2010). اولین بار از اسانس گیاه به نام *Citranis junos* استخراج و از آن موقع به بعد به عنوان یک ترکیب در سایر گیاهان شناسایی شد. این ماده همچنین در ساخت سایر سزکوئی ترپنهاکه شامل دی متیل سیکلو ترپناست به کار می رود (John and Gregory, 1987).

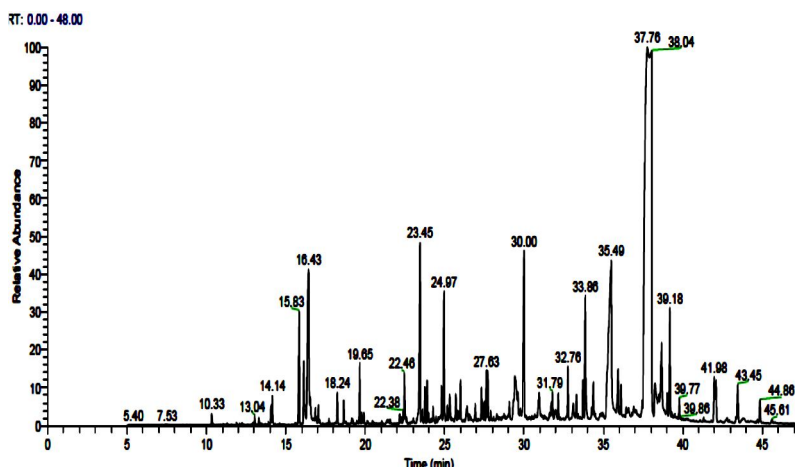
بیشترین درصد ترکیب اسانس متعلق به یک دی ترپن به نام کورن می باشد (شکل ۱) که دارای اثرات ضد سرطان جالبی می باشد و این برای اولین بار است که این ترکیب در این گیاه خات مشاهده می شود. کورن محصول حلقه های شدن و فسفر زدای با زرانیل زرانیل دی فسفات (GGPP) است. وژیبرلین ها را در سلول های گیاهی، به عنوان یک محصول اصلی تولید می کنند بنابراین نقش مهمی در متابولیسم گیاهان و سیگنالینگ ایفا می کند (Sharma, 2009). در سال ۲۰۱۴ آقای Mdoe و همکاران فراوان ترین ترکیب موجود در اسانس برگ گیاه *Cryptomeria japonica* را کورن با ۲۳/۲۹ درصد از کل اسانس (۹۸/۰۹ درصد) گزارش کرده اند (Mdoe *et al.*, 2014).

نتایج نشان داد که بخش عمده ای از ترکیبات همچون پالمیتیک اسید (۸ درصد)، متول (۴/۸ درصد)، پالمیتیک آلدئید (۳/۴ درصد)، دی ژرماکرین (۲/۳ درصد)، ایزومتون (۱/۸ درصد)، بی سیکلو ژرماکرین (۰/۳۶ درصد) و کورن با ۴۸/۱۲ درصد از مهمترین ترکیب های متشکله اسانس بودند. از جمله نتایج جالب در اسانس خات، این است که ترکیبات با وزن مولکولی بالاتر مانند مشتقات پالمیتیک اسید و لینولئیک اسید، استات فیتول، سزکوئی ترپن ها (کاریوفیلن، ویدرول، ژرماکرین) و دی ترپن ها (مانند کورن) بخش های عمده اسانس را تشکیل می دهند (جدول ۱).

ژرماکرین یک گروه از هیدروکربن های آلی فرار، به طور خاص، ترپن ها هستند ژرماکرین معمولی در تعدادی از گونه های گیاهی با خواص ضد میکروبی و حشره کشی را ایفا می کنند. دو مولکول برجسته شامل ژرماکرین دی و ژرماکرین هستند. همچنین ژرماکریندی نقش یک پیش ماده را در سزکوئی ترپن های مختلفی بازی می کند. نورآبی حرارتی، نوری و همچنین کاتالیز اسیدی این ترکیب باعث تشکیل کادینان ها، بوربونان ها و اودسمان ها شده است (Bülow and König, 2000; Telascrea *et al.*, 2007). بی سیکلوژرماکرین با فرمول



شکل ۱- ساختار مولکولی و طیف MS ترکیب کورن



شکل ۲- کروماتوگرام حاصل از آنالیز مواد موثره اسانس گیاه خات.

آمفتامین مانند آلکالوئید شناخته شده است (Wang et al., 2006). همچنین خات غنی از اسید اسکوربیک می باشد که پادزهر بسیار عالی برای ترکیباتی از نوع آمفتامین است ترکیبات آمفتامینی این گیاه خاصیت ضدسرطانی فوق العاده ای نشان داده اند (Al-heneshi and Skaug, 2005).

نقص در مسیر سیگنالینگ آپوپتوز به تومور و مقاومت دارویی کمک، و این نقص اغلب علت شکست شیمی درمانی است. بنابراین، هدف اصلی در شیمی درمانی پیدا کردن عوامل سایتوتوکسیک که توانایی سلول های تومور تحت آپوپتوز بازگرداند، است. نتایج تحقیق نشان داد که دی ترپن کورن، سبب القای آپوپتوز در سلول های سرطان خون انسان HL60 تا حدی از طریق یک مسیر وابسته به کاسپاز ۸ در لوسمی پرومیلوسیتیک می شود (Kondoh et al., 2004).

نتیجه گیری نهایی

نتیجه این مطالعه نشان می دهد که کورن، به عنوان یک جزء اصلی اسانس گیاه خات، می تواند به خوبی برای تحقیقات بیشتر استفاده شود. وجود ترکیبات ضد سرطان در عصاره و اسانس این گیاه (مانند ترکیب

بر اساس نوع خات مصرف شده و زمانی که تر و تازه هستند مزه آن ها شیرین و تلخ است. در کار تحقیقی Sharma و همکاران، کورن های (انانتیومر) موجود در گیاهان جنس *Stevia* ۲۰۰ برابر شیرین تر از ساکارز گزارش کرده اند بنابراین این ترکیب در متابولیسم کربوهیدرات ها موثر گزارش شده است همچنین کورن سبب کاهش سرعت قلب یا به تعبیری دیگر سبب کاهش فشار خون سرخرگی می شود و سبب مسدود شدن ایندومتاسین (ترکیبی با ویژگی ضد درد، ضد تب) می شود بنابراین خات اگر به مقدار متعادل مورد استفاده قرار گیرد به عنوان یک محرک یا اثر مسکن عمل می کند. این امر مشخص شده است که گیاه خات به طور واضح اثر معتاد کنندگی ندارد، به گونه ای که با مانع شدن از مصرف کردن گیاه خات توسط معتادان هیچ گونه از علائم مرض و بیماری در آنها ظاهر نمی شود. گیاه خات بدن انسان را به علت محتوای آلکالوئیدی آن تحریک می کند. مصرف زیاد گیاه خات سبب ایجاد توهم و خیال، مستی و افزایش انرژی می شود (Wabe, 2011; Sharma, 2009). کورن به عنوان یک دافع و حشره کش در برابر ماهیان نقره فام استفاده می شده است. این ترکیب همچنین دارای کاربردهای بیولوژیکی و ضد سرطانی قوی می باشد. با توجه به اینکه این گیاه قبلا به عنوان منبع غنی از

- Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 311(1): 115-122.
8. Mdoe, F.P., Cheng, S.S., Lyaruu, L., Nkwengulila, G., Chang, S.T., and Kweka, E.J. 2014. Larvicidal efficacy of *Cryptomeria japonica* leaf essential oils against *Anopheles gambiae*. Parasites Vectors. 7: 426.
 9. Murray, C.D., Le Roux, C.W., Emmanuel, A.V., Halket, J.M., Przyborowska, A.M., Kamm, M.A. and Murray-Lyon I.M. 2008. The effect of Khat (*Catha edulis*) as anappetite suppressant is independent of ghrelin and PYY secretion. Appetite 51: 747-750.
 10. Nencini, P. and Ahmed, A.M. 1989. Khat consumption: a pharmacological review. Drug Alcohol Depend, 23(1): 19-29.
 11. Odenwald, M., Klein, A., and Warfa N. 2013. Khat Addiction. Principles of Addiction. 1: 873-880.
 12. Sharma, M., Thakral, N.K., and Thakral, S. 2009. Chemistry and in vivo profile of entkaurene glycosides *Stevia rebaudiana* Bertoni- An overview. Natural Product Radiance. 8(2):181-189.
 13. Telascra, M., de Araújo, C.C., Marques, M.O.M., Facanali, R. and de Moraes, P.L.R. 2007. Cavalheiro, A.J. Essential oil leaves of *Cryptocarya mandioccana* Meisner (Lauraceae): Composition and intraspecific chemical variability. Biochemistry Systematic and Ecology, 35:22-232.
 14. Toennes, S.W., Harder, S., Schramm, M., Niess, C., and Kauert, G.F. 2003. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. British Journal of Clinical Pharmacology, 56(1): 125-130.
 15. Wabe, N.T. 2011. Chemistry, Pharmacology, and Toxicology of Khat (*Catha edulis* Forsk): A Review. Addiction Health, 3(3-4): 137-149.
 16. Wabe, N.T., and Adem Mohammed, M. 2012. What science says about khat (*Catha edulis* Forsk) Overview of chemistry, toxicology and pharmacology. Journal of Experimental and Integrative Medicine, 2(1): 29-37.
 17. Wang, S.Y., Lai, W.C., Chu, F.H., Lin, C.T., Shen, S.Y., and Chang, S.T. 2006. Essential oil from the leaves of *Cryptomeria japonica* acts as a silverfish (*Lepisma saccharina*) repellent and insecticide. Journal of Wood Science, 52: 522-526.
- کورن) نشان می‌دهد که این گیاه در صورت مصرف درست، همچون بسیاری دیگر از گیاهان مخدر دارای قابلیت استفاده به‌عنوان یک منبع تهیه داروهای مهم می‌باشد که با توجه به نتایج به‌دست آمده از تحقیق حاضر و کمبود اطلاعات علمی این گیاه در منابع علمی بین‌المللی، فرصت مناسبی را برای صنایع دارویی داخل کشور جهت سرمایه‌گذاری در این زمینه فراهم می‌کند. استفاده از این گیاه به‌عنوان شربت ترک اعتیاد به مواد آمفتامینی از جمله پتانسیل‌های قابل توجه در این زمینه است که می‌تواند مورد توجه نهادهای درگیر در امر پیشگیری و درمان اعتیاد قرار گیرد.
- منابع**
1. Adams, R.P. 2001. Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy, USA: Allured Publishing Co. Carol Stream.
 2. Ageely, H.M. 2009. Prevalence of khat chewing in college and secondary (high) school students of Jazan region Saudi Arabia. Harm Reduction Journal, 6:11.
 3. Al-heneshi, N.N. and Skaug, N. 2005. Khat (*Catha edulis*)-an updated review. Addiction Biology, 10(4): 299-307.
 4. Bülow, N., and König, W.A. 2000. The role of germacrene- D as a precursor in sesquiterpene biosynthesis: Investigation of acid catalyzed, photochemically and thermally induced rearrangements. Phytochemistry, 55:141-168.
 5. Gambaro, V., Arnoldi, S., Colombo, M.L., Dell'Acqua, L., Guerrini, K., and Roda, G. 2012. Determination of the active principles of *Catha edulis*: quali-quantitative analysis of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine. Forensic. Science International, 10(217): 87-92.
 6. John E.M., and Gregory K.B., 1987. Synthesis of macrocyclic terpenoid hydrocarbons by intramolecular carbonyl coupling: bicyclogermacrene, lepidozene, and casbene. Journal Organic. Chemistry, 52(22):4885-4893.
 7. Kondoh, M., Suzuki, I., Sato, M., Nagashima, F., Simizu, S., and Harada, M. et al. 2004. Kaurene diterpene induces apoptosis in human leukemia cells partly through a caspase-8-dependent pathway.