

Química y Farmacología de *Physalis peruviana* L. ("Aguaymanto")

Olga Lock^a y Rosario Rojas^b

^aDepartamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima 32, Perú

^bDepartamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Resumen

La presente publicación pretende resumir el conocimiento científico químico-biológico sobre la especie *Physalis peruviana* L. Se incluye una descripción de los componentes químicos reportados a la fecha en las revistas científicas. Además, se presenta una discusión de las actividades biológicas encontradas tanto en los extractos como en los compuestos aislados de ellos.

Abstract

This review article covers the present knowledge on the chemistry and biological activities of *Physalis peruviana* L. A description of the chemical compounds reported in the scientific literature is included. The biological activities of the crude extracts and pure compounds are discussed.

Palabras claves: *Physalis peruviana*, aguaymanto, withanólidos, insecticida, antioxidante

Introducción

La palabra *Physalis*, proviene del griego *physan* o *physallis*, vejiga, en alusión al cáliz inflado¹.

Se reporta alrededor de 100 especies del género *Physalis* (Familia Solanaceae), a nivel mundial, pero para el Perú solamente cinco: *Physalis angulata* L., *P. peruviana* L., *P. pubescens* L., *P. lagascae* Romer & Schultes y *P. viscosa* L.^{1,2}

Physalis peruviana, es una planta herbacea, nativa del Perú y cultivada desde la época prehispánica; fue introducida

a Europa en 1779, y posteriormente llevada a SurAfrica, Kenya y SurEste de Asia, donde se les cultiva por sus frutos.¹ En Colombia, se cultiva en regiones entre 1500 y 3000 msnm, y es el segundo producto de exportación después del plátano. Mercados importantes son Francia y Alemania, donde los frutos son considerados una delicia al paladar³. Últimamente en nuestro país, estos frutos han adquirido gran interés especialmente en la comida novandina y en la preparación de postres, licores, etc. Aunque los frutos son altamente apreciados por los consumidores, han sido comparativamente menos estudiados en su composición química; la mayoría de las investigaciones se han centrado en el estudio de las hojas y raíces, habiéndose aislado y caracterizado alrededor de 30 withanólidos bioactivos.

En el país, se reporta que *P. peruviana* crece en los departamentos de Amazonas, Apurímac, Cajamarca, Cusco, Lambayeque, La Libertad y Pasco, entre 0 y 4500 msnm. Sus sinonimias son: *Alkengi pubescens* Moench, *Boberrella peruviana* E.H. Krause, *Physalis chenopodifolia* Lamarck, *P. esculenta* Salisburg y *P. tomentosa* Medikus².

Los nombres comunes con que se conoce a esta especie son: aguaymanto, aguayllumantu, ahuyamanto, capulí, pasa capuli, tomate silvestre, uchuva, uvilla, cereza del Perú, cape gooseberry^{1,4,5}.

Entre los usos etnomédicos, se encuentra que son utilizados para el tratamiento de faringitis y de la estomatitis, y que la infusión actúa como descongestionante ocular (mal de ojos), así como para la tos e ictericia. También se utiliza como antiasmático y por sus propiedades antisépticas, antidiabéticas y diuréticas^{4,5}.

Debido al interés creciente de este recurso vegetal promisorio, la presente publicación pretende resumir los estudios químicos y farmacológicos reportados a la fecha en las revistas científicas esperando así brindar un aporte para su mejor conocimiento y aprovechamiento.

e-mail: olock@pucp.edu.pe

Constituyentes químicos

Del aceite de los frutos

Se reporta en los frutos un contenido de 2,0% de aceite (sobre base fresca), del cual 1,8% corresponde a la semilla y la diferencia a la pulpa/cáscara. El estudio se hizo considerando el aceite obtenido de tres partes: del fruto completo (FC), de las semillas (S) y de la pulpa/cáscara (PC). Se detectó la presencia de 15 ácidos grasos, siendo el predominante el ácido linoleico seguido del ácido oleico, en una relación de 2:1 en la PC y de 5:1 en el FC y S. Esto lo hace de mucho interés dada la importancia que adquiere un producto rico en ácido linoleico en la prevención de los desórdenes cardiovasculares, tales como las enfermedades coronarias, aterosclerosis e hipertensión arterial. Otros ácidos grasos presentes son los ácidos palmítico, esteárico y γ -linoleico⁶.

La Tabla 1 muestra la composición de los ácidos grasos en los aceites de FC, S y PC.⁶

Tabla 1. Composición de ácidos grasos (expresados como porcentaje del total de metiléster de ácidos grasos) del aceite de aguaymanto

Tipo de ácido graso	FC	S	PC
C12:0	0,49 ± 0,03	0,35 ± 0,01	0,91 ± 0,04
C14:0	1,00 ± 0,06	1,00 ± 0,05	0,50 ± 0,02
C16:0	8,62 ± 0,25	7,29 ± 0,19	9,58 ± 0,33
C16:1n-7	0,63 ± 0,02	0,52 ± 0,02	1,06 ± 0,04
C18:0	2,57 ± 0,09	2,51 ± 0,07	2,92 ± 0,10
C18:1n-9	13,0 ± 0,43	11,7 ± 0,39	20,1 ± 0,55
C18:2n-6	70,5 ± 3,05	76,1 ± 3,11	44,4 ± 1,28
C18:3n-6	1,79 ± 0,04	0,31 ± 0,03	8,66 ± 0,12
C20:0	0,28 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,40 ± 0,05
C18:3n-3	0,11 ± 0,01	0,02 ± 0,004	1,09 ± 0,04
C20:1n-9	0,01 ± 0,001	nd	0,22 ± 0,01
C20:3n-6	0,22 ± 0,01	nd	1,95 ± 0,18
C22:1n-9	0,26 ± 0,02	nd	2,70 ± 0,07
C24:0	0,22 ± 0,01	nd	1,85 ± 0,06
C24:1n-9	0,30 ± 0,02	nd	3,66 ± 0,29
Total saturados	13,1 ± 0,32	11,3 ± 0,26	16,1 ± 0,78
Total monoenoos	14,2 ± 0,45	12,2 ± 0,21	27,7 ± 2,02
Total dienos	70,5 ± 4,55	76,1 ± 4,84	44,4 ± 3,22
Total trienos	2,12 ± 0,16	0,33 ± 0,08	11,7 ± 0,29

El estudio comprende también la composición de los triacilglicéridos y de los fitoesteroles.

En lo referente a los fitoesteroles, se ha observado un mayor contenido en el aceite de PC (53,2 g de fitoesteroles por kg de lípidos totales), siendo el orden de prevalencia decreciente el siguiente Δ^5 -avenasterol > campesterol > ergosterol > lanosterol > estigmasterol > β -sitosterol > Δ^7 -avenasterol⁶.

Los fitoesteroles son de interés debido a su actividad antioxidante y al impacto en la salud. Recientemente se ha desarrollado una nueva frontera en la ciencia de la alimentación y de la nutrición, los llamados alimentos funcionales. Un ejemplo del éxito de estos alimentos funcionales es la adición de los fitoesteroles en los aceites vegetales.

El aceite de los frutos de *P. peruviana* contiene también vitaminas solubles en grasa como la vitamina E (tocoferoles), así como vitaminas A y C y carotenos (provitamina A), todos ellos le confieren una mejor estabilidad⁶.

En resumen, los resultados son indicativos de la utilidad potencial, nutracéutica y económica, de los frutos de *P. peruviana* como una nueva fuente de aceite vegetal. Los frutos, además, han demostrado tener una gran estabilidad, lo que permite su almacenamiento por varios meses en una atmósfera libre de humedad.

Responsables del sabor y aroma, "flavor"

Por hidrólisis enzimática de la fracción glicosídica de los frutos de *P. peruviana*, se obtuvieron 40 compuestos volátiles. De ellos, 34,5% son de estructura aromática, 31,5% son ácidos, 19% son alcoholes alifáticos, 6,5% hidroxiésteres y 3,2% terpenoides. Nueve son los compuestos mayoritarios con una concentración mayor de 1300 mg/kg. También se aislaron y caracterizaron dos glicoconjugados que se consideran son precursores inmediatos del *p*-ment-4(8)-eno-1,2-diol y del 1-fenil-1,2-propanodiol, constituyentes importantes del aroma de los frutos, ellos son: (1S,2S)-1-fenilpropano-1,2-diol 2-O- β -D-glucopiranosido y *p*-ment-4(8)-eno-1,2-diol 1-O- α -L-arabinopiranosil-(1-6)- β -D-glucopiranosido³. Otros glicoconjugados, también aislados y caracterizados son: 3-O- β -D-glucopiranosil-(1-6)- β -D-glucopiranosido de 3-hidroxi octanoato de etilo y los diastereoisómeros 3-O- α -L-arabinopiranosil-(1-6)- β -D-glucopiranosido de (3R) y (3S) hidroxibutanoato de butilo, ellos son considerados precursores del 3-hidroxi octanoato de etilo y del 3-hidroxibutanoato de butilo, también partes importantes de los aromas volátiles de los frutos⁷.

Previamente había sido caracterizado el 1-O-transcinamoil- β -D-glucopiranosil-(1-6)- β -D-glucopiranosido, el cual se ha considerado como precursor natural de los derivados volátiles del ácido cinámico en los frutos⁸.

De las hojas y raíces

Como se señaló en la Introducción, las hojas y las raíces de *P. peruviana* son ricas en withanólidos.

Los withanólidos son un grupo de esteroides de ocurrencia natural con un esqueleto de ergostano, en el cual los carbonos 22 y 26 están apropiadamente oxidados en orden a formar un anillo de lactona, siendo por ello lactonas esteroidales. Químicamente corresponden a ergosta-22,26-ólido o más comúnmente a 1-oxoergosta-2-en-22,26-ólido, debido a que la gran mayoría de este grupo de compuestos tiene el sistema esteroide Δ^2 -1-ona.

Estos withanólidos, y otros que se derivan por modificación del esqueleto cíclico, y/o la cadena lateral ocurren en la Familia Solanaceae, entre ellos, en los géneros *Withania*, *Acnistus*, *Physalis*, *Jaborosa*, *Lycium* y *Datura*. Se encuentran principalmente en las hojas, pero en la *P. peruviana* se ha encontrado que la raíz es rica en ese tipo de compuestos habiéndose reportado varios nuevos withanólidos de esa fuente⁹.

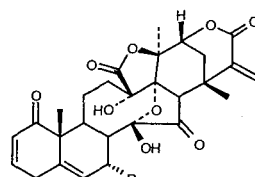
La Tabla 2 resume los withanólidos aislados y caracterizados de *P. peruviana*.

Tabla 2. Withanólidos aislados de *Physalis peruviana*

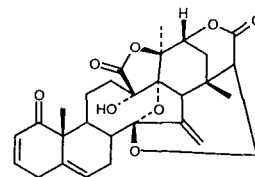
Compuestos aislados	Parte de la planta	Referencia
physalin A (1)		10
physalin B (2)		10
physalin C (3)		10
withanólido E (4)	Hojas	11
4b-hidroxiwithanólido E (5)	Hojas	11
withanólido S (6)	Hojas	12
physalolactona (7)	Hojas	13
perulactona (8)	Hojas	14
withaperuvin (9)	Raíz	15
4-deoxiphysalolactona (10)	Hojas	15
physalolactona B (11)	Hojas	16
withaperuvin B (12)		17
withaperuvin C (13)		17
perulactona B (14)		18
withaperuvin D (15)		19
physalolactona B 3-O- β -glucopiranosido (16)	Hojas	20
withaperuvin E (17)	Raíz	21
physalolactona C (18)	Hojas	22
withaperuvin F (19)	Raíz	23
withaperuvin G (20)	Raíz	23
withaperuvin H (21)	Raíz	24
2 β -hidroxixithanólido E (22)	Calix	25
17- β -hidroxi-14,20-epoxi-1-oxo-[22R]-witha-3,5,24-trienólido (23)	Planta entera	26
17- β -hidroxi-14,20-epoxi-1-oxo-[22R]-3 β -(O- β -D-glucopiranosil)-witha-3,5,24-dienólido (24)	Planta entera	27
(20R,22R)-5 α ,6 β ,14 α ,20,27-pentahidroxi-1-oxowitha-24-enólido (25)	Planta entera	28
(20S,22R)-5 β ,6 β -epoxi-4 β ,14 β ,15 α -trihidroxi-1-oxowitha-2,24-dienólido (26)	Planta entera	28
withaphysanólido (27)	Planta entera	28
viscosalactona B (28)	Planta entera	28
(20R,22R)-1 α -acetoxi-14 α ,20-dihidroxiwitha-5,24-dienólido-3 β -(O- β -D-glucopiranosido) (29)		29
(20S,22R)-1 α -acetoxi-27-hidroxiwitha-5,24-dienólido-3 β -(O- β -D-glucopiranosido) (30)		29
(20R,22R)-20,27-dihidroxi-1-oxowitha-5,24-dienólido-3 β -(O- β -D-glucopiranosido) (31)		29
(20R,22R)-14 α ,20,27-trihidroxi-1-oxowitha-5,24-dienólido-3 β -(O- β -D-glucopiranosido) (32)		29

Además de los withanólidos han sido encontrados, principalmente en las raíces, alcaloides como physoperuvina, y su sal N,N-dimetilphysoperuvina, phygrina, así como tres alcaloides 3 β -acetoxitropanos y dos isómeros N-metilpirrolidinilhygrina³⁰⁻³³.

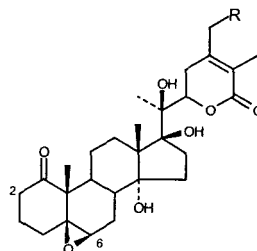
Dentro de los flavonoides se han aislado de las hojas los 3-rutinósido-, 3-robinobiosido-, 3-rutinósido-7-glucósido-, y 3-robinobiosido-7-glucósido-, tanto de kaemferol como de quercetina³⁴, y dentro de los esteroides, el β -sitosterol y el β -sitosterol- β -D-glucósido en las raíces³⁵.



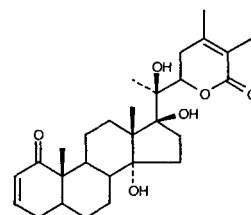
1: R = OH
3: R = H



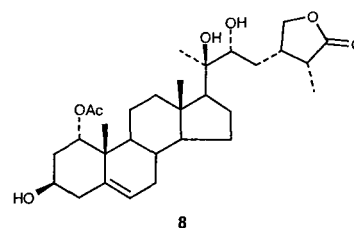
2



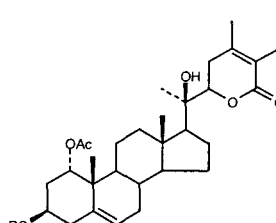
4: Δ^2 , R = H
5: Δ^2 , 4 β -OH, R = H
17: 4-oxo, R = H
20: 2 β ,3 β -epoxi, R = H
22: Δ^2 , R = OH



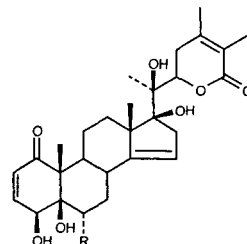
6: 5 α -OH, 6 β -OH
7: 4 β -OH, 5 β -OH, 6 α -Cl
9: 4 β -OH, 5 β -OH, 6 α -OH
10: 5 β -OH, 6 β -Cl
27: 4 β -OH, 5 α -OH



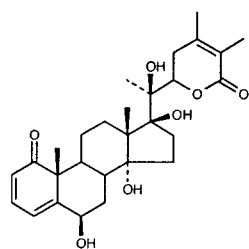
8



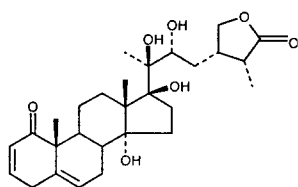
11: R = H
16: R = Gluc



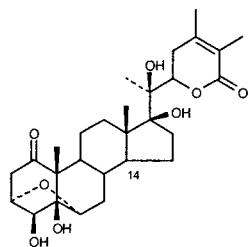
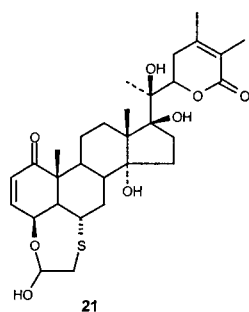
12: R = OH
18: R = Cl



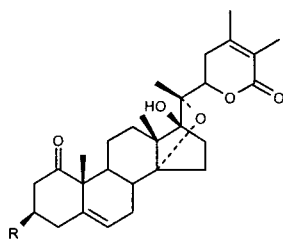
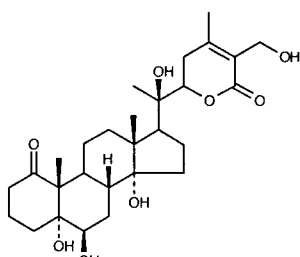
13



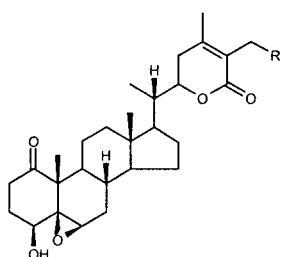
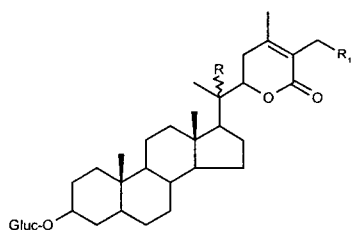
14

15 : 14 α -OH
19 : Δ^{14} 

21

23 : Δ^3 , R = H
24 : R = Gluc-O

25

26 : Δ^2 , 14 β -OH, 15 α -OH, R=H
28 : 3 β -OH, R=OH29 : 1-OAc, 14 α -OH, R=OH, R₁=H
30 : 1-OAc, R=H, R₁=OH
31 : 1-oxo, R=OH, R₁=OH
32 : 1-oxo, 14 α -OH, R=OH, R₁=OH

Actividades biológicas

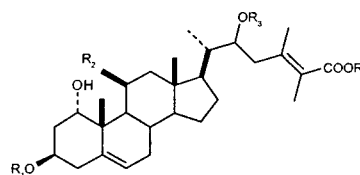
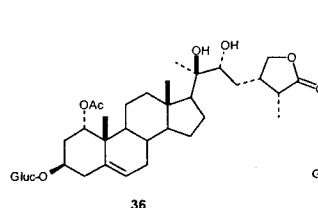
El extracto etanólico de la planta entera inhibe el crecimiento e induce apoptosis de las células humanas Hep G2, mientras que la proliferación de células hepáticas normales de ratones BALB/C no se ve afectada por el extracto. Estudios detallados para definir el mecanismo de apoptosis sugieren que este es posiblemente mediado a través del sistema CD95/CD95L y la transmisión de señal a nivel mitocondrial^{36,37}.

Los extractos etanólicos de raíces, ramas, hojas y cáliz poseen actividad antimicrobiana *in vitro* usando el test de difusión en agar contra las bacterias *Bacillus subtilis*, *Sarcinia lutea*, *Neisseria sp.*, *Mycobacterium phlei*. El extracto etanólico de hojas posee además actividad contra *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Ninguno de los extractos posee actividad contra el *Aspergillus niger*³⁸.

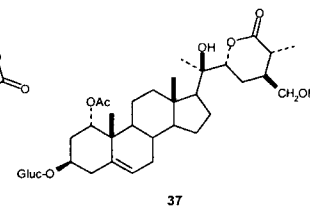
El extracto etanólico de la planta entera posee actividad antioxidante *in vitro* en el test de peroxidación lipídica inducida por FeCl₂ (82,3% de inhibición). Además, el extracto posee mejor actividad antioxidante que el α -tocoferol en el test del ácido tiobarbitúrico (IC₅₀ = 23,74 μ g/mL versus 26,71 μ g/mL), en el test de citocromo C (IC₅₀ = 10,40 μ g/mL versus 13,39 μ g/mL) y en el test de inhibición de xantina oxidasa (IC₅₀ = 8,97 μ g/mL versus 20,68 μ g/mL)³⁹.

Tripathi y Shukla usaron el test de peroxidación lipídica inducida por hidropéroxido de cumeno para evaluar la actividad antioxidante de whitaperuvina E (17), encontrando que este compuesto (IC₅₀ = 170,0 μ g/mL) posee una actividad comparable a la de parabenzoquinina, un antioxidante sintético⁴⁰.

A partir del aguaymanto se han aislado varios compuestos con actividad contra la larva del *Helicoverpa zea*, considerada una plaga para varios cultivos, como por ejemplo del tabaco y tomate. El compuesto que mejor inhibe el crecimiento de *H. zea* es el éster de glicósido de esteroide 33, con un ED₅₀ de 5,4 mg/kg⁴¹. Otros metabolitos menos activos son los compuestos 34, 35⁴², 3-O- β -D-glucopiranosido de perulactona (36) y el 3-O- β -D-glucopiranosido de isoperulactona (37)⁴³. Por otro lado, el whitanólido E (4) posee actividad contra las larvas de *Spodoptera littoralis*, una plaga del algodón⁴⁴.

33 : R₁ = H, R₂ = OH, R₃ = H, R₄ = glc-(1 \rightarrow 2)-glc-6'-Ac
34 : R₁ = glc, R₂ = H, R₃ = Ac, R₄ = glc-(1 \rightarrow 4)-glc-6'-Ac-(1 \rightarrow 2)-glc
35 : R₁ = glc, R₂ = H, R₃ = Ac, R₄ = glc-6'-Ac-(1 \rightarrow 4)-glc-6'-Ac-(1 \rightarrow 2)-glc

36



37

Conclusiones

Physalis peruviana presenta características muy importantes en cuanto al aceite de los frutos por la alta concentración de ácidos grasos insaturados, especialmente los ácidos oleico y linoleico, así como de los fitoesteroides, de las vitaminas A, C, E y de los carotenos, los cuales en su conjunto lo hacen de potencial interés como producto nutracéutico, con características antioxidantes y de gran estabilidad lo que permite su almacenamiento por varios meses en un ambiente libre de humedad. También es de importancia en los frutos la presencia de los componentes químicos responsables del sabor y del aroma (flavor).

En cuanto a las hojas y raíces, la presencia de más de 30 withanólidos lo hacen de interés farmacológico. La determi-

nación de estos withanólidos ha sido llevadas a cabo principalmente por grupos de investigación de la India, Israel, Pakistán y Japón, mayormente entre los años 1980 a 1999; alrededor del 60% de estos withanólidos son de estructura por primera vez reportada.

Por otro lado, los ensayos hechos con extractos etanólicos de *Physalis peruviana* muestran que posee actividad antioxidante, antimicrobiana, citotóxica contra células de hepatoma e insecticida contra las larvas de la plaga del tabaco y el algodón, *Helicoverpa zea*.

El país debe aprovechar todo este conocimiento y lograr una explotación sostenible de esta especie nativa del Perú, de la que hay más investigación y mayor utilización fuera de nuestra frontera.

Referencias

1. Soukup, J. *Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana*. Ed. Salesianos, Lima, 1987, p.322.
2. Brako, L., Zarucchi, J. *Catalogue of the Flowering Plants and Gymnosperms of Peru*. Missouri Botanical Garden, Missouri, 1993, p. 1115.
3. Mayorga, H., Knapp, H., Winterhalter, P., Duque, C. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 1904-1908.
4. Brack, A. *Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú*. PNUD-Centro de Estudios Bartolomé de las Casas, Cusco, 1999, p. 387.
5. de Feo, V. *Fitoterapia* **1992**, *63*, 417-440.
6. Ramadan, M., Mörsel, J. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 969-974.
7. Mayorga, H., Duque, C., Knapp, H., Winterhalter, P. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 439-445.
8. Latza, S., GanBer, D., Beger, R. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 481-485.
9. Glotter, E. *Nat. Prod. Rep.* **1991**, *8*, 415-440.
10. Subramanian, S., Sethi, P. *Curr. Science* **1971**, *40*, 85-86.
11. Sakurai, K., Ishii, H., Kobayashi, S., Iwao, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1403-1405.
12. Bhattacharya, T., Vedantham, T., Subramanian, S., Kirson, I. *Ind. J. Pharm. Sci.* **1978**, *40*, 177-178.
13. Ray, A., Sahai, M., Das, B. *J. Ind. Chem. Soc.* **1978**, *55*, 1175-1178.
14. Gottlieb, H., Kirson, I., Glotter, E., Ray, A., Sahai, M., Ali A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, *12*, 2700-2704.
15. Frolow, F., Ray, A., Sahai, M., Glotter, E., Gottlieb, H., Kirson, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, *4*, 1029-1032.
16. Ray, A., Ali, A., Sahai, M., Schiff, P., Knapp, J., Slatkin, D. *Chemistry and Industry* **1981**, *2*, 62-64.
17. Sahai, M., Neogi, P., Ray, A., Oshima, Y., Hikino, H. *Heterocycles* **1982**, *19*, 37-40.
18. Sahai, M., Gottlieb, H., Ray, A., Ali, A., Glotter, E., Kirson, I. *J. Chem. Res., Synopses* **1982**, *12*, 346-347.
19. Sahai, M., Ali, A., Ray, A., Slatkin, D., Kirson, I. *J. Chem. Res., Synopses* **1983**, *6*, 152-153.
20. Kirson, I., Glotter, E., Ray, A., Ali, A., Gottlieb, H., Sahai, M. *J. Chem. Res., Synopses* **1983**, *5*, 120-121.
21. Bagchi, A., Neogi, P., Sahai, M., Ray, A., Oshima, Y., Hikino, H. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 853-855.
22. Ali, A., Sahai, M., Ray, A., Slatkin, D. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 648-651.
23. Neogi, P., Sahai, M., Ry, A. *Phytochemistry* **1986**, *26:1*, 243-247.
24. Oshima, Y., Hikino, H., Sahai, M., Ray, A. *Chem. Comm.* **1989**, *10*, 628-629.
25. Dinan, L., Sarker, S., Sik, V. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 509-512.
26. Ahmad, S., Malik, A., Muhammad, P., Gul, W., Yasmin, R., Afza, N. *Fitoterapia* **1998**, *69*, 433-436.
27. Ahmad, S., Malik, A., Afza, N., Yasmin, R. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 493-494.
28. Ahmad, S., Malik, A., Yasmin, R., Ullah, N., Gul, W., Khan, P., Nawaz, H., Afza, N. *Phytochemistry* **1998**, *50*, 647-651.
29. Ahmad, S., Yasmin, R., Malik, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 477-480.
30. Ray, A., Sahai, M., Sethi, P. *Chemistry & Industry* **1976**, *10*, 454-455.
31. Sahai, A., Ray, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3265-3268.
32. Basey, K., McGaw, B., Woolley, J. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4173-4176.
33. Kubwabo, C., Rollmann, B., Tilquin, B. *Planta Med.* **1993**, *59*, 161-163.
34. Elliger, C., Eash, J., Waiss, A. *Biochem. System. Ecol.* **1992**, *20*, 268.
35. Sahai, M., Neogi, P. *J. Ind. Chem. Soc.* **1984**, *61*, 171-172.
36. Wu, S-J., Ng, L-T., Lin, D-L., Huang, S-N., Wang, S-S., Lin, C-C. *Cancer Lett.* **2004**, *215*, 199-208.
37. Wu, S-J., Ng, L-T., Chen, C-H., Lin, D-L., Wang, S-S., Lin, C-C. *Life Sci.* **2004**, *74*, 2061-2073.
38. Zaki, A.Y., El-Alfy, T.S.M., El Gohary, H.M.A. *Egypt. J. Pharm. Sci.* **1987**, *28*, 235-245.

39. Wu, S-J., Ng, L-T., Huang, Y-M., Lin, D-L., Wang, S-S., Huang, S-N., Lin, C-C. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 963-966.
40. Tripathi, Y.B., Shukla, S. *Ind. J. Biochem. Biophys.* **1995**, *32*, 308-309.
41. Elliger, C.A., Haddon, W.F., Harden L., Waiss, A.C., Wong, R.Y. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 348-356.
42. Waiss, A.C., Elliger, C.A., Haddon, W.F., Benson M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1365-1372.
43. Waiss, A.C., Elliger, C.A., Haddon, W.F., Benson M. *Nat. Prod. Lett.* **1993**, *2*, 115-118.
44. Ascher, K.R.S., Nemny, N.E., Eliyahu, M., Kirson, I., Abraham, A., Glotter, E. *Experientia* **1980**, *36*, 998-999.