

高麗人蔘의 化學成分에 관한 考察

朴鍾大

한국인삼연구소, 대전 305-345

Recent Studies on the Chemical Constituents of Korean Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer)

Jong Dae Park

Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Taejeon 305-345, Korea

Abstract

Panax ginseng C.A.Meyer(Araliaceae) has been traditionally used as an expensive and precious medicine in oriental countries for more than 5,000 years.

Ginseng saponin isolated from the root of *Panax ginseng* have been regarded as the main effective components responsible for the pharmacological and biological activities, such as antiaging effects, antidiabetic effects, anticancer effects, protection against physical and chemical stress, analgesic and antipyretic effects, effects on the central nervous system, tranquilizing action and others. Thirty kinds of ginsenosides have been so far isolated from ginseng saponin and their chemical structures have been elucidated since 1960's, among which protopanaxadiol type is 19 kinds, protopanaxatriol type, 10 kinds and oleanane type, one. Since ginsenosides are generally labile under acidic conditions, ordinary acid hydrolysis is always accompanied by many side reactions, such as epimerization, hydroxylation and cyclization of side chain of the saponin. Especially, it is well known that C-20 glycosyl linkage of ginsenoside was hydrolysed on heating with acetic acid to give an equilibrated mixture of 20(S) and 20(R) epimers. And also, the chemical transformations of the secondary metabolites have appeared during the steaming process to prepare red ginseng, indicating demalonylation of malonyl ginsenosides, elimination of glycosyl residue at C-20 and isomerization of hydroxyl configuration at C-20. But these studies have not provided a comprehensive picture in explaining how these ginsenosides showed various pharmacological activities of ginseng, though some of them have been involved in the mechanism of pharmacological actions. Recently, non-saponin components have received a great deal of attention for their antioxidant, anti-cancer, antidiabetic, immunomodulating, anticomplementary activities and so on. To meet the demand for such wide applications, studies on the non-saponin components play an important role in providing a good evidence of pharmacological and biological activities. Among the non-saponin constituents of Korean ginseng, polyacetylenes, phenols, sesquiterpenes, alkaloids, polysaccharides, oligosaccharides, oligopeptides and aminoglycosides together with ginsenosides of terrestrial part are mainly described.

Key words: *Panax ginseng*, Araliaceae, chemical constituents, white ginseng, red ginseng, saponin, non-saponin

1. 서 론

高麗人蔘은 오갈피나무과(Araliaceae)에 속하는 다년생 초본으로 한국, 중국, 시베리아 동부에 자생하는 식물이나 야생인삼(산삼)은 희귀하며 상업적으로 유통되는 인삼근의 대부분은 한국, 중국 동북지역에서 재배된 고려인삼(*Panax ginseng* C.A.Meyer)의 뿌리를 가공한 것으로 백삼, 홍삼으로 구별되어진다. 백삼은 수삼을 그대로 건조 가공하는 것이며 홍삼은 수삼을 증숙하여 건조 가공 제조한 것으로 修治에 의해 열을 가하기 때문에 입체적인 화학 변화를 받는 것으로 생각할 수 있다. 인삼은 동양의 유구한 역사속에서 수천년 동안 만병 통치약으로 사용되어 왔고 한방에서는 上品藥으로 부작용 및 독성이 없고 大補元氣, 補裨益肺, 生津止渴, 安神益智 등의 효능이 인정되어 왔지만 화학성분과 약리, 생물학적 연계의 측면에서 과학적으로 연구되기 시작한 것은 최근의 일이었다.

인삼의 화학적 활성 성분 연구가 본격적으로 시작된 것은 1957년 소련의 Brekhman에 의해 사포닌 배당체가 인삼의 약효성분임을 강조함으로써 사포닌에 대한 집중적인 연구가 이루어졌다.

그후, 1960년대 초부터 시작하여 1980년대 중반까지 일본의 Shibata, Tanaka group에 의해 인삼 사포닌(3-6%)이 triterpenoid계열의 dammarane골격에 glucose, arabinose, xylose 및 rhamnose등이 결합한 bisdesmoside의 중성 배당체임이 밝혀졌으며 이들을 TLC(박층크로마토그래피)에서 극성의 순서에 따라 ginsenoside-Rx라 명명하였다. 따라서 지금까지 백삼 및 홍삼의 사포닌 성분에 대한 광범위한 연구로 31종의 ginsenoside의 화학구조가 해석되었고 계속해서 본 연구실에서는 홍삼을 중심으로 미량 ginsenoside에 대한 연구가 진행중에 있다.

한편, 사포닌 성분 이외에도 약리효능면에서 약리활성이 기대되는 성분들이 지용성 분획으로 인삼근 중에는 약 1-2% 정도 함유되어 있고 활성성분으로는 항산화 활성을 보여주는 phenol 계 화합물과 암세포에 세포독성을 보여주는 polyacetylene계 화합물들이 있다. 더군다나, 정유성분인 sesquiterpene계 화합물은 인삼의 향기성분으로서 연구되고 있다.

그 밖에 인삼에서 존재여부에 대해 논란의 대상이 되어왔던 alkaloid성분은 ether soluble alkaloid와 수용성 alkaloid 성분이 밝혀져 있고 alkaloid는 미량으로도 뚜렷한 생리활성을 나타내기 때문에 이들에 대한 약효가 기대되고 있다.

수용성 물질(50-60%)로서는 그중 중요한 것이 탄수화물로서 polysaccharide등을 들수 있는데 면역 부활 활성, 항보체 활성, 항위궤양 효과, 항암효과 및 항당뇨 효과가 보고되어 주목을 받고 있다. 고려인삼으로부터 panaxane A-U등 21종의 중성 및 산성 polysaccharide등이 분리되어 부분 화학 구조가 해석되었다.

인삼의 합질소 성분(12-15%)으로서는 아미노산과 oligo-peptide등으로 Okuda등은 고려홍삼으로부터 항당뇨효과와 관련있는 insuline like substance인 adenosine, pyroglutamic acid가 있다고 보고하였다. 더우기 고려홍삼으로부터 홍삼 제조시 amino-carbonyl 반응에 의한 생성된 Arg-Fru-Glc를 분리하여 혈관을 확장하는 생리활성을 보여준다고 보고하였다.

이와 같이 고려인삼의 화학성분에 대한 연구는 사포닌성분을 중심으로 거의 괄목할만한 업적을 보여주었으며 특히, 사포닌의 경우는 성분연구가 종결되었다고 해도 과언이 아닐 정도이다. 나아가서는 화학성분과 약리, 생물학적 연구와 연계해서 수행되고 있어 고려인삼의 약효에 대한 과학적 입증이 이루어지고 있다는 것은 주지의 사실이다.

따라서, 본인은 지금까지 최근 20년간의 인삼 사포닌의 화학적 연구 결과를 요약 기술하고 최근에 학자들의 관심이 집중되고 있는 비 사포닌 성분에 대해서도 약리활성과 연계해서 화학구조를 중심으로 고찰하고자 한다. 또한 생약의 수치의 측면에서 백삼, 홍삼의 화학적 차이점과 홍삼 특유성분의 생성기전을 중심으로 기술하고 기타 자원 활용화의 일환으로 지상부 성분에 대해서도 간단히 기술하고자 한다.

2. 사포닌 성분

2-1. 사포닌 화학 연구의 역사적 배경

인삼의 사포닌성분은 1854년 미국인삼에서 사포닌 성분의 존재가 보고된 이래로 많은 학자들이 사포닌의 분리 및 화학 구조등정과 더불어 생화학적, 약리학적 연구가 계속 되어왔다. 인삼 saponin의 화학구조 연구에 대한 역사를 살펴보면 다음과 같다.

1854년 Garriques가 최초로 미국인삼으로부터 무정형의 화합물($C_{32}H_{56}O_{14}$)을 분리하여 panaquilon으로 명명하였고¹⁾, 그 후 1889년에 시베리아 극동지역의 Ussrib근에서 채집한 고려인삼으로부터 역시 같은

화합물이 얻어졌다. 1906년 Asahina등은 고려인삼으로부터 saponin 및 sapogenin을 분리하였지만 화학구조는 밝히지는 못하였다.²⁾ 또한, 1930년대에 가서는 Kodake가 panaxin, prosapogenin, α -panaxin을 고

려인삼으로부터 분리하였지만³⁾ 그 이후로는 인삼의 saponin성분에 관한 연구는 일시 중지되었다. 1960년대 초에 가서는 분리 기술 및 각종 기기분석의 발달로 천연물의 화학적 연구가 급속도로 발전하기 시작하였는데 1961년 Hohrhammer는 인삼의 50% EtOH extract를 7% 황산으로 가수분해해서 얻은 sapogenin중의 하나를 oleanolic acid로 확인하였다.⁴⁾ 그러나, 인삼성분중 사포닌 배당체는 유효성분으로 간주되어 일찌기 구조연구가 진행되어 왔지만, 1960년대 후반에 가서야 비로소 사포닌으로부터 aglycone의 절대구조가 밝혀지게 되었다.

Shibata와 Tanaka등은 인삼 사포닌의 구조동정을 위해서 화학적 방법과 분광학적인 방법을 사용하여 여러번 수정과 수정을 거듭한 끝에 인삼의 주요 사포닌이 천연에서 주종을 이루는 oleanane oligosaccharide가 아닌 dammarane 계열의 triterpenoid 사포닌이라 보고하였다. 일본의 Shibata group등이 사포닌 구조연구를 수행할 때 동시에 러시아 과학자 Elyakov등도 saponin 및 sapogenin의 화학적 해석을 시도하였지만 1978년 panaxoside A의 prosapogenin acetate의

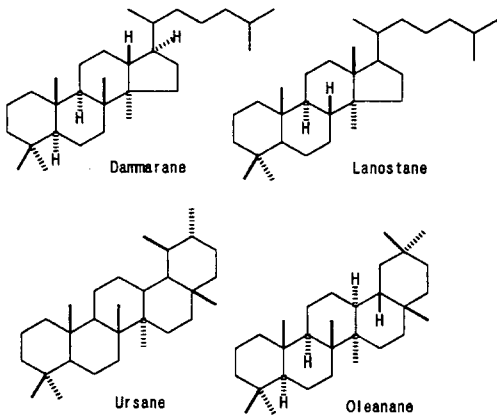


Fig. 1. Basic skeletons of various triterpenoids

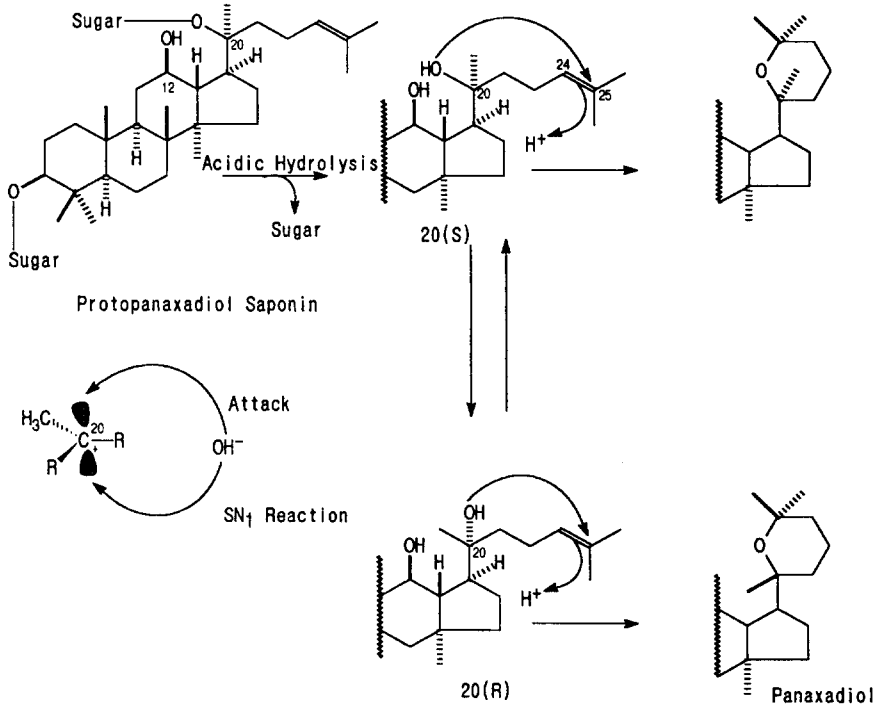


Fig. 2. Formation Mechanism of artificial aglycones from ginseng saponin

	R ₁	R ₂
ginsenoside-Ra ₁	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)arap(4→1)x
ginsenoside-Ra ₂	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)araf(2→1)x ₁
ginsenoside-Ra ₃	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)glc(3→1)xy
ginsenoside-Rb ₁	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)glc
ginsenoside-Rb ₂	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)arap
ginsenoside-Rb ₃	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)xyl
ginsenoside-Rc	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)araf
ginsenoside-Rd	-glc(2→1)glc	-glc
20(S)-ginsenoside-Rg ₃	-glc(2→1)glc	-H
ginsenoside-F ₂	-glc	-glc
ginsenoside-Rh ₂	-glc	-H
Quinquenoside-R ₁	-glc(2→1)glc(6)Ac	-glc(6→1)glc
ginsenoside-Rs ₁	-glc(2→1)glc(6)Ac	-glc(6→1)arap
ginsenoside-Rs ₂	-glc(2→1)glc(6)Ac	-glc(6→1)araf
malonyl-ginsenoside-Rb ₁	-glc(2→1)glc(6)Ma	-glc(6→1)glc
malonyl-ginsenoside-Rb ₂	-glc(2→1)glc(6)Ma	-glc(6→1)arap
malonyl-ginsenoside-Rc	-glc(2→1)glc(6)Ma	-glc(6→1)araf
malonyl-ginsenoside-Rd	-glc(2→1)glc(6)Ma	-glc
notoginsenoside-R4	-glc(2→1)glc	-glc(6→1)glc(6→1)xyl
notoginsenoside-Fa	-glc(2→1)glc(2→1)xyl	-glc(6→1)glc
gypenoside-XVII	-glc	-glc(6→1)glc

glc: β-D-glucopyranosyl arap: α-L-arabinopyranosyl
 araf: α-L-arabinofuranosyl xyl: β-D-xylopyranosyl
 Ac:acetyl Ma:malonyl

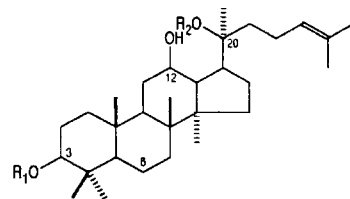


Fig. 3. Chemical structures of protopanaxadiol saponin

X-ray crystallography 해석 결과 Shibata group 등이 제시한 인삼 사포닌의 aglycone인 20(S)-protopanaxadiol 및 20(S)-protopanaxatriol의 화학구조가 정확하다고 인정하였다.⁵⁾ 우리나라의 경우는 1972년 서울대학교 생약연구소의 한병훈 교수등이 고려인삼으로 부터 혈청단백의 열 변성 억제활성을 보여주는 유효성분을 분리하는 과정에서 panax saponin A 와 C 를 분리하여 구조를 동정한 결과 panax saponin A는 ginsenoside Rg₁과 C는 ginsenoside Re로 확인하였으며⁶⁾ 그후 더 이상의 사포닌의 화학적 구조연구는 중단된 상태였다.

그러나, 최근에 한국인삼연초연구원의 김신일 박사 등은 고려홍삼의 화학적 연구를 광범위하게 수행한 결과 새로운 ginsenoside Rh₄ 및 Rg₅를 분리, 입체화학적 본태를 해석하였다.

2-2. 고려인삼 사포닌의 화학적 특성

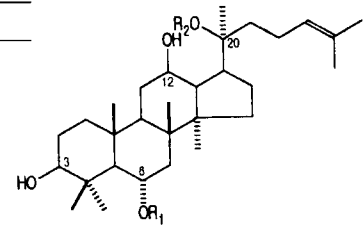
사포닌이란 그 수용액을 진탕할 때 비누와 비슷한

지속성인 미세한 거품을 생성하는 데서 생리적으로는 鎮咳, 去痰, 消炎, 健胃, 利尿, 強壯, 強精등의 약효가 인정되어 왔고 또한, 해독작용이 있다. 일반적으로 사포닌은 물의 표면장력을 낮추므로 쉽게 거품을 내고 용혈작용을 나타내는 것이 보통이다 그러나, 인삼사포닌은 약성이 매우 온화하고 과량투여에 의한 독성이 없을 뿐만이 아니라 용혈작용이 거의 없다는 것이 밝혀졌다.

이와같이, 인삼의 dammarane계 사포닌은 용혈농도가 비교적 낮아 0.001% 이하의 농도에서는 용혈작용을 나타내지 않는 것이 다른 식물 사포닌과 다른점이다.^{7,8)} 사포닌은 크게 triterpenoid 사포닌과 steroid 사포닌으로 나눌 수 있는데 triterpenoid 사포닌에는 lanoatane, dammarane, ursane 및 oleanane 사포닌으로 세분할 수 있다. 식물계에 존재하는 대부분의 사포닌은 oleanane계이고 인삼 사포닌은 타 식물계에 거의 존재하지 않는 dammarane 계열의 triterpenoid 사포닌으로 밝혀졌다.(Fig. 1)

인삼 사포닌의 화학적 특성은 그 aglycone(비당부)을 순수분리하기 위해 묶은 황산등의 강산으로 가열하

	R ₁	R ₂
ginsenoside-Re	-glc(2→1)rha	-glc
ginsenoside-Rf	-glc(2→1)glc	-H
20-gluco-ginsenoside-Rf	-glc(2→1)glc	-glc
ginsenoside-Rg ₁	-glc	-glc
ginsenoside-Rg ₂	-glc(2→1)rha	-H
ginsenoside-Rh ₁	-glc	-H
ginsenoside-F1	-H	-glc
ginsenoside-F3	-H	-glc(6→1)arap
ginsenoside-F5	-H	-glc(6→1)araf noto
ginsenoside-R1	-glc(2→1)xyl	-glc
notoginsenoside-R2	-glc(2→1)xyl	-H
notoginsenoside-R3	-glc	-glc(6→1)glc
notoginsenoside-R6	-glc	-glc(6→1)glc*



rha : α-L-rhamnopyranosyl glc : β-D-glucopyranosyl
 arap : α-L-arabinopyranosyl xyl : β-D-xylopyranosyl
 glc* : α-D-glucopyranosyl araf : α-L-arabinofuranosyl

Fig. 4. Chemical structures of protopanaxatriol type saponin

	R ₁	R ₂
ginsenoside-Ro	-glcUA(2→1)rha	-glc

GlcUA: β-D-glucuronic acid

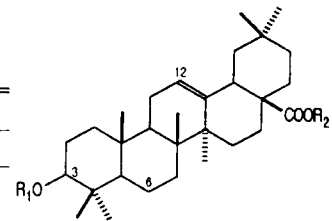


Fig. 5. Chemical structure of ginsenoside Ro

여 가수분해하면 진정 aglycone인 protopanaxadiol 또는 protopanaxatriol이 얻어지지 않고 side chain이 cyclization되어 생성되는 artifact로서 panaxadiol 또는 panaxatriol이 얻어진다는 것이다.⁹⁻¹²⁾ 또한, 그 과정에서 C-20의 tertiary hydroxy group은 산 촉매 epimerization에 의해 20(S) 및 20(R)의 mixture가 얻어진다. 이는 Fig 2.에서 보는 바와 같이 인삼 사포닌의 aglycone의 경우 C-12의 -hydroxyl group이 존재하기 때문에 이 group이 산 촉매 반응의 필수적인 인자로 작용하고 있다. 즉, 인삼 사포닌이 가수분해되면서 C-12의 OH group과 C-20의 carbonium간에는 상호작용에 의해서 안정화되므로 OH⁻의 공격이 용이하여 공격위치에 따라 20(S) 및 20(R) form이 형성되고, 더 나아가서는 C-20의 OH group이 전자이동에 의해 생성된 C-25 carbonium ion을 공격하여 side chain의 cyclization을 형성시킨다는 것이다.^{13,14)}

이러한 구조적인 특성을 갖고있는 사포닌은 aglycone의 알콜성 OH의 수에 따라 protopanaxadiol과

protopanaxatriol계 사포닌으로 분류되고 C-3 및 C-20 또는 C-6 및 C-20의 OH기에 glucose, rhamnose, xylose, arabinose와 같은 당류가 에테르결합되어 인삼사포닌을 구성한다. Protopanaxadiol계 사포닌은 C-3 및 C-20의 OH기에 glycosidic bond를 갖고 있으며 특히, C-3의 OH기에 sophorose 즉, glucose(1→2)glucose결합에 의한 glycosidic bond를 공통적으로 갖는 것이 특징적이다. 사포닌을 초산등 약산으로 가수분해하면 C-20의 glycosidic bond만 가수분해되고 prosapogenin이 얻어지는데 따라서, ginsenoside-Rb₁, -Rb₂, -Rc, -Rd등은 동일한 prosapogenin인 20(R&S)-ginsenoside Rg₃를 생성시킨다.^{15,16)} Protopanaxatriol계 사포닌인 ginsenoside Re, 20-gluco-ginsenoside Rf 및 ginsenoside Rg₁등도 C-20 glycosidic bond가 산에 약하여 약산 가수분해하면 서로 다른 종류의 prosapogenin이 얻어진다. 즉, ginsenoside Re의 경우 20(R&S)-ginsenoside Rg₂가 생성된다.(Fig. 3, 4)

Table.1. Saponin contents of various ginsengs

	<i>P. ginseng</i>		<i>P. notoginseng</i>	<i>P. quiuefolium</i>
	White Ginseng	Red Ginseng		
(w/w %)				
<u>20(S)-ppd type</u>				
G-Ra ₁	0.03	0.02	-	-
G-Ra ₂	0.02	0.03	-	-
G-Ra ₃	0.005	0.005	-	-
G-Rb ₁	0.47	0.38	1.8	1.84
G-Rb ₂	0.21	0.15	-	0.03
G-Rb ₃	0.005	0.014	-	0.03
G-Rc	0.26	0.14	-	0.31
G-Rd	0.15	0.036	0.20	0.45
malonyl-G-Rb ₁	0.82	-	-	+
malonyl-G-Rb ₂	0.41	-	-	-
malonyl-G-Rc	0.30	-	-	-
malonyl-G-Rd	0.12	-	-	-
G-Rs ₁	-	0.008	-	-
G-Rs ₂	-	0.01	-	-
G-Rg ₃	0.0003	0.01*	-	-
G-Rg ₅ **	-	0.025	-	-
G-Rh ₂	-	0.001	-	-
Q-R ₁	0.002	0.015	-	0.01
G-F ₂	-	-	-	0.018
Gy-XVII	-	-	0.036	0.03
N-R4	-	0.002	0.028	-
N-Fa	-	-	0.020	-
<u>20(R)-ppt type</u>				
G-Re	0.15	0.17	0.15	1.0
G-Rf	0.05	0.066	-	-
G-Rg ₁	0.21	0.29	1.9	0.15
G-Rg ₂	0.01	0.02	0.03	0.008
G-Rh ₁	0.015	0.006(20S) 0.007(20R)	0.01	-
G-Rh ₄ **	-	0.098	-	-
20-glu-G-Rf	0.005	0.008	0.005	-
N-R1	0.002	0.007	0.16	-
N-R2	-	-	0.04	-
N-R3	-	-	0.007	-
N-R6	-	-	0.002	-
N-R8	-	-	0.0001	-
N-R9	-	-	0.00003	-
P-F1***	-	-	-	0.04
<u>Oleanane type</u>				
G-Ro	0.02	0.045	-	0.07

G: Ginsenoside Q: Quinquenoside N: Notoginsenoside Gy: Gypenoside P: Pseudoginsenoside

*: C-20 epimeric mixture **: side chain of Δ 20 type ***: modified side chain

Table. 2. Ginsenosides isolated from White and Red ginsengs

common in white and red ginsengs (18)	only in white ginseng (4)	only in red ginseng (9)
ginsenoside-Ro, -Ra ₁ , -Ra ₂ , -Ra ₃ , -Rb ₁ , -Rb ₂ , -Rb ₃ , -Rc, -Rd, -Re, -Rf, -Rg ₁ , -Rg ₂ , -Rg ₃ , -Rh ₁ quinquenoside-R ₁ , notoginsenoside-R ₁ , 20-gluco-ginsenoside-Rf	malonyl-ginsenoside-Rb ₁ , -Rb ₃ , -Rc, -Rd	ginsenoside-Rh ₂ , -Rs ₁ , -Rs ₂ 20(S)-ginsenoside-Rg ₃ , 20(R)-ginsenoside-Rg ₂ , 20(R)-ginsenoside-Rh ₁ notoginsenoside-R ₄ ginsenoside Rh ₄ ginsenoside Rg ₅

2-3. 고려인삼 사포닌의 화학구조

1960년대 후반부터 Shibata group 및 Tanaka group에 의해 시작된 고려인삼 사포닌의 화학적 연구는 1980년 대 초까지 거의 대부분의 구조가 밝혀져 보고 되었다고 할 수 있다.

인삼 사포닌의 분리 및 화학구조 동정을 간단히 기술하면 인삼의 70% MeOH 엑기스로 부터 얻은 수포화 부탄올 가용성 분획을 silica gel TLC에서 n-BuOH/EtOAc/H₂O(4: 1 :5, upper layer)로 전개 후 황산으로 분무하고 가열하였을 때 발색되는 spot의 Rf치에 의해 극성이 큰 순서(Rf치의 수치가 작은 것부터)부터 ginsenoside-Rx(x= o, a, b₁, b₂, b₃, c, d, e, f, g₁, g₂, h₁)로 Shibata group에 의해 명명되었다. 이러한 사포닌의 TLC상의 위치는 CHCl₃/MeOH/H₂O(65 : 35 :10, lower layer)로 전개용매를 바꾸면 Rf치가 변화하고 일부 spot의 경우 분리능이 증가하기도 한다. 이러한 원리를 column chromatography에 적용하여 사포닌 분획물을 silicagel column chromatography 하여 CHCl₃/MeOH/H₂O(65 : 35 :10, lower layer), n-BuOH/EtOAc/H₂O(4: 1 :5, upper layer), CHCl₃/MeOH/EtOAc/H₂O(2 : 2: 4 : 1, lower layer)로 용리하였을 때 각각의 ginsenoside를 순수 분리할 수 있다. 각각의 순수 분리된 ginsenoside를 화학적인 방법 (hydrolysis, partial hydrolysis, methylation, permethylation, methanolysis, acetylation)과 분광학적인 방법(¹H-, ¹³C-NMR, 2D-NMR, MS, IR등)으로 전 화학구조를 구명하였다. 지금까지 밝혀진 고려인삼(백삼)으로부터 분리된 ginsenoside의 종류를 살펴보면 oleanane계 사포닌인 ginsenoside Ro¹⁷⁾ 1종, pro-

topanaxadiol계 사포닌인 ginsenoside- Ra₁¹⁸⁾, -Ra₂¹⁸⁾, -Ra₃¹⁹⁾, -Rb₁¹⁷⁾, -Rb₂¹⁷⁾, -Rb₃²⁰⁾, -Rc¹⁷⁾, -Rd¹⁷⁾, -Rg₃²¹⁾ 등 9종이며 protopanaxatriol계 사포닌인 ginsenoside -Re²²⁾, -Rf²²⁾, 20-gluco-Rf²⁰⁾, -Rg₁²³⁾, -Rg₂²²⁾, -Rh²⁴⁾ 등 6종으로 총 16종이다.

특히, 이들 중에서 ginsenoside Ra로 명명되었던 미량 사포닌은 1981년 이전 까지만해도 TLC상에서 단일 spot로 알고 있었지만 1982년 Besso등은 역상 TLC에서 3종류의 혼합물이라는 것을 확인하였다. 따라서 ginsenoside Ra를 역상 column chromatography한 결과 ginsenoside -Ra₁(0.03%), -Ra₂(0.02%), -Ra₃(0.005%) 로 분리할 수 있었다.^{18,19)} (Fig. 3, 4, 5)

그 이후 사포닌의 화학구조에 대한 연구로는 나중에 설명하겠지만 백삼 및 홍삼에서 각각의 특유성분들이 분리되었으며 또한 20(S) form과 그 epimer인 20(R) form들이 각각 분리, 동정되었다.

2-4. 백삼 및 홍삼의 사포닌 비교

식물, 동물, 광물등의 천연물을 소재로 하는 생약은 기원, 산지, 修治法 등에 따라 형태가 다르고 함유성분과 약리활성도 차이가 있는 것으로 알려지고 있다. 한방처방에 사용되고 있는 생약중에는 오랜 경험으로부터 단순히 신선한 재료를 그대로 혹은 건조된 것을 사용하는 것 이외에 어떤 가공처리를 한다음 사용하는 예가 많다. 한방에서 이러한 가공조제를 修治(중국에서는 포적, 포제라고도함)라고 한다. 예를 들면 맹독성 알칼로이드를 함유하고 있는 附子(Aconti Tuber)의 경우 修治를 해서 減毒시킨 후 사용하는데 修治法에 따라 川附子, 鹽附子, 炮附子, 白河附子 등이 있다. 또한

甘草와 炙甘草, 生薑과 乾姜, 地黃에 있어서 生地黃, 乾地黃, 熟地黃등이 좋은 예가 된다.

생약의 修治방법에는 고도의 기술이 포함되어 있다. 그러나, 수치의 목적이 임상 경험으로부터 설명되는 경우가 있지만 명확하지 않은 점도 많아 과학적 해명은 아직 충분하지 않다. 최근에 생약의 화학적 연구 및 생물활성 연구가 행해지고 있고, 많은 생약의 주요성분 및 유효성분이 밝혀지고 있지만 수치에 의한 효능의 변

이 및 화학적 변화, 즉, 화학과정의 해명은 소수의 예를 제외하고는 거의 연구되지 않은 실정이다. 따라서 인삼의 수치에 대한 과학적 입증의 일환으로서 홍, 백삼의 사포닌 성분에 대한 비교를 지금까지 밝혀진 실험적 결과를 중심으로 기술하고자 한다.

홍삼이란 수삼을 장기간 저장할 목적으로 증숙하여 인삼의 전분을 호화시켜 건조한 것을 말하며 이때, caramel화에 의해서 적갈색을 나타내고 있어 홍삼이

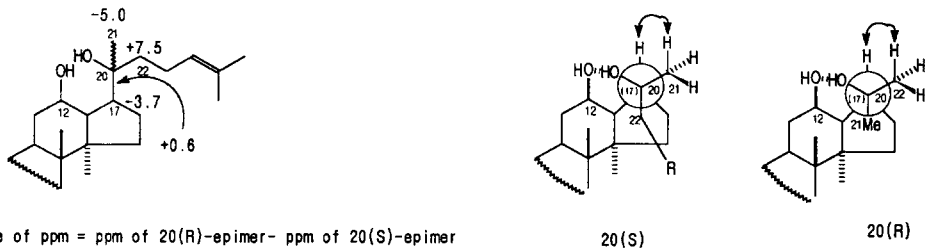


Fig. 6. Chemical shift differences of C-17, C-21 and C-22 signals in the ¹³C-MNR spectra of 20(R) and 20(S) forms

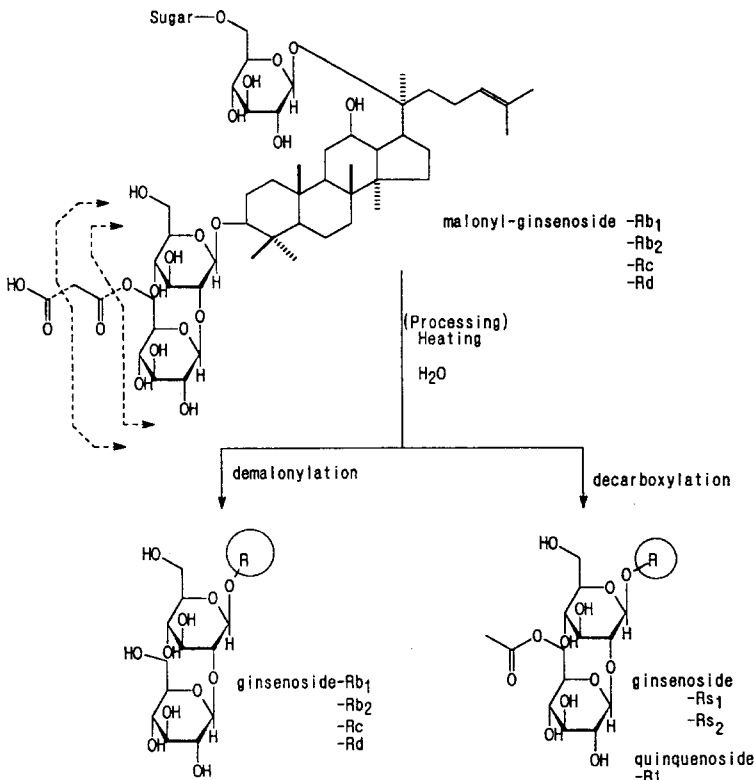


Fig. 7. Chemical transformation of malonyl-ginsenosides by heating treatment

라 부르며 고려인삼을 대표하고 있다. 그러나, 가열에 의한 화학성분의 변화 및 약리효과의 차이가 있을 것으로 기대되고 있으나 1980년 대 이후에나 비로소 홍삼 사포닌의 화학구조 동정에 관심이 집중되기 시작하였다.

1983년 일본 Hiroshima대학의 Tanaka group²¹⁾은 백삼에서 발견된 사포닌 전부를 홍삼에서 비슷한 수율로 분리, 동정 하였고 아울러 홍삼에서 전칠삼 (*Panax notoginseng*)에서 분리된 notoginsenoside-R₁과 미국삼(*Panax quinquefolium*)에서 이미 분리된 quinquenoside R₁를 분리 확인하였으나 백삼에서도 역시 존재한다고 보고하였다. 반면에 전칠삼에서 기 보고된 notoginsenoside R₄는 홍삼에서 분리, 확인되었으나 아직 백삼에서는 존재유무에 대해서 보고되지는 않았다. (Fig. 3, 4 참조) 그러나, 홍삼에서 분리된 ginsenoside Rs₁(0.008%)과 ginsenoside Rs₂(0.01%)등은 아직 백삼에서는 보고되지 않고 있으며 각각, ginsenoside-Rb₁ 및 -Rb₂의 C-3의 OH기에 결합한 말단당의 6번 OH에 acetoxy group을 가지고 있어 alkaline saponification 하면 ginsenoside Rb₂ 와 Rc를 생성하고 있다.²¹⁾

또한, 1983년 일본 오사카 대학의 Kitagawa교수등은 홍, 백삼의 사포닌 성분을 중심으로 그 차이점을 광범위 하게 비교 검토한 결과 홍삼 특유의 항암 활성 성분으로서 ginsenoside Rh₂(0.001%)를 분리, 구조를 동정하여 C-20의 configuration을 S form이라 하였다.²⁵⁾ 계속해서 그들은 백삼에서 4종의 malonylated dammarane type triterpene oligoglycosides인

Table. 3. Comparison of 20(R)- and 20(S)-ginsenoside contents between White and Red ginsengs

(w/w %)		
ginsenosides	Red ginseng	White ginseng
ginsenoside Rh ₁	0.006%(20S)	0.0015%
	0.007%(20R)	
ginsenoside Rg ₂	0.024%(20S)	0.014%
	0.003%(20R)	
ginsenoside Rg ₃	0.014%(20R)	0.0003%
	0.006%(20S)	

malonyl-ginsenosides Rb₁(0.82%) , -Rb₂(0.41%) , -Rc (0.30%), -Rd(0.12%)를 분리, 그 화학구조를 구명하고 백삼의 특유성분이라 보고하였으며, 홍삼에서는 극미량으로 검출된다고 언급하였다.^{26,27)} 아울러, 20(R)-ginsenoside Rh₁, 20(S)-ginsenoside Rg₃ 및 20(R)-ginsenoside Rg₂ 등도 홍삼의 특징적인 사포닌으로서 구명되었다.²⁵⁾ (Table 1.)

이와같이 dammarane type 사포닌에서 C-20 epimer들은 TLC, optical rotation, IR, mass 및 ¹H-NMR spectra 등으로 구별하기 어렵지만 ¹³C-NMR spectrum에서 인삼 사포닌의 진정 aglycone같은 12β-hydroxydammaranes의 20-epimer의 경우 C-17, C-21 및 C-22 signal들의 chemical shift차이로 구별이 용이하다. 이러한 차이점은 C-17 및 C-20 주위에 있는 conformation과 관련이 있는 γ-gauche effect에 의한 것인데 강한 hydrogen bonding에 의해

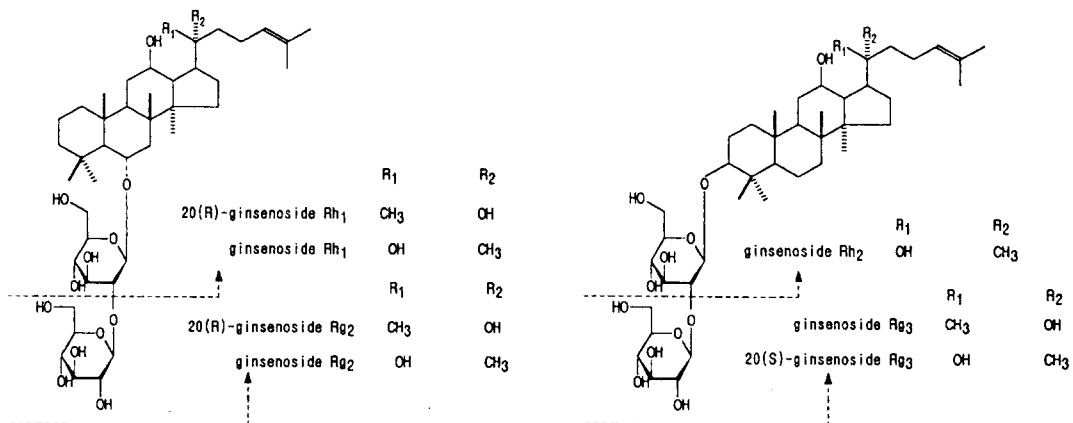


Fig. 8. Chemical structures of C-20(R) and C-20(S) prosapogenins

	R ₁	R ₂
ginsenoside Rh ₄	OH	-O-Glc
ginsenoside Rg ₅	-O-Glc(2→1)Glc	H

Glc: β-D-glucopyranose

Fig. 9. Chemical structures of ginsenosides Rh4 and Rg5

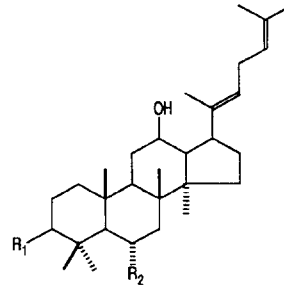


Table 4. Ginsenoside contents of various ages in *Panax ginseng*

(Unit: w/w %)

Age(Year)	Ginsenosides						PD/PT	T.S	C.S
	Rb ₁	Rb ₂	Rc	Rd	Re	Rg ₁			
2	0.44	0.24	0.25	0.16	0.53	0.33	1.27	1.95	4.83
3	0.67	0.38	0.35	0.22	0.64	0.63	1.28	2.89	6.47
4	0.71	0.42	0.37	0.21	0.63	0.60	1.39	2.94	6.40
5	1.09	0.57	0.55	0.28	0.79	0.83	1.53	4.11	8.01
6	1.12	0.56	0.55	0.25	0.80	0.83	1.52	4.11	8.06

T.S: Total Saponin C.S: n-BuOH soluble Fraction PD: Rb₁ + Rb₂ + Rc + Rd PT: Re + Rg₁

Table 5. Ginsenoside contents of various parts in *Panax ginseng*

(Unit: w/w %)

Parts	Ginsenosides						PD/PT	T.S	C.S
	Rb ₁	Rb ₂	Rc	Rd	Re	Rg ₁			
Rhizome	1.76	0.67	0.77	0.36	1.14	0.94	1.71	5.64	10.78
Epidermis	0.83	0.74	0.84	0.25	2.21	0.86	0.86	5.73	12.45
Cortex	0.67	0.20	0.28	0.14	0.43	0.65	1.19	2.37	4.77
Xylem	0.17	0.07	0.08	0.07	0.21	0.27	0.81	0.87	2.37
Lateral Root	1.06	0.42	0.53	0.19	0.66	0.56	1.80	3.72	6.54
Fine Root	2.18	1.18	1.26	0.41	1.55	0.76	2.18	7.34	13.25

T.S: Total Saponin C.S: n-BuOH soluble Fraction PD: Rb₁ + Rb₂ + Rc + Rd PT: Re + Rg₁

서 고정되어 있기 때문이다.²⁸⁾ 따라서, 이러한 결과는 인삼 사포닌의 구조결정에 유용하게 이용될 수 있다. (Fig. 6)

지금까지 백삼 및 홍삼에서 분리된 사포닌의 종류는 Table 2 와 같다. 백삼으로부터 총 22 종의 사포닌이 규명되었으며 protopanaxadiol계 사포닌 14종, protopanaxatriol계 사포닌 7종, oleanane계 사포닌 1종이 규명되었고, 홍삼으로부터는 diol계 15종, triol계 11종, oleanane계 1종 총 27종의 사포닌이 규명되었다. 홍삼과 백삼에 함유된 사포닌은 대부분 공통된 것도 있지만 각각 특유의 사포닌도 존재한다. (Table. 2.)

1987년 Kitagawa 등은 수삼으로부터 백삼과 홍삼을 직접 제조하고 수삼, 백삼, 홍삼의 화학 성분 비교를 통해 홍삼을 제조하는 과정에서 일어날 수 있는 화학변화를 검토 보고하였다.²⁹⁾ 그 결과 표에서와 같이 malonyl-ginsenoside류는 수삼이나 백삼중에 존재하며 백삼의 주사포닌의 하나로 알려져있다.

malonyl-ginsenoside류는 protopanaxadiol系 인삼사포닌인 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc 및 Rd 의 C-3 위치에 있는 말단 glucose의 6번 수산기에 malonic acid의 carboxyl group이 ester 결합을 한 화학구조를 가진 산성 사포닌의 일종으로서 ginsenoside류와는

다소 다른 성질을 가지고 있다. 예를 들면 ginsenoside 류에 비하여 malonyl-ginsenoside류는 매우 수용성이 높은 사포닌으로서 물에 잘 용해하는 성질을 가지고 있다. malonyl-ginsenoside류를 알카리로 처리하거나, 물로 가열하면 malonyl group이 쉽게 제거되어 대응하는 다른 ginsenoside가 생성되는 것이 실험적으로 밝혀지고 있다. 따라서 이들의 malonyl기는 불안정하여 수삼으로부터 홍삼의 제조과정중 탈 malonyl화 되어 각각 ginsenoside-Rb₁, -Rb₂, -Rc, -Rd 혹은 quinquenoside-R1, ginsenoside-Rs₁, -Rs₂로 변화된다. (Fig. 7)

특히 홍삼의 가공 제조과정을 거치는 동안 C-20에서 glycosyl잔기의 elimination 및 hydroxyl group의 epimerization에 의해 홍삼특유의 미량사포닌 성분으로 ginsenoside-Rh₂, 20(S)-ginsenoside-Rg₃, 20(R)-ginsenoside-Rh₁ 및 20(R)-ginsenoside-Rg₂ 등도 생긴다. 흥미로운 것은 ginsenoside Rh₂의 경우

C-20의 입체배치가 일반적으로 자연계에 존재하는 20(S)-protopanaxadiol을 aglycone으로 갖고 있지만, 20(R)-ginsenoside-Rh₁ 및 20(R)-ginsenoside-Rg₂의 경우에는 거의 자연계에 존재하지 않는 20(R)-protopanaxatriol을 aglycone으로 가지고 있으며 C-6의 monoglycoside인 것이 특징이다. (Fig. 8)

또한, 홍삼과 백삼의 공통성분으로서 미량 사포닌 성분인 ginsenoside -Rh₁, -Rg₂, -Rg₃도 홍삼 제조과정중 C-20위치에서 glycosyl 잔기 이탈에 의해 함량 변화가 일어나 홍삼이 백삼보다 함량이 높다.³⁰⁾ (Table. 3)

이처럼 홍삼특유 성분으로서 얻어지는 사포닌 성분이나 홍,백삼에서 함량변화는 모두 인삼에 함유되어 있는 ginsenoside류가 홍삼 제조과정에서 2차적으로 분해 생성되어 생기는 것으로 알려지고 있다.

아울러, 최근에 본 연구실의 김신일 박사등은 고려 홍삼으로부터 ginsenoside Rh₁의 C-20에서 H₂O 1

Table. 6. Volatile flavor components of fresh ginseng

No. of peak	Rt (min.)	M ⁺	Compounds	Composition Area %
17	5.74	102	Tetrahydro-2-hydroxy-2H-pyran	0.35
20	7.39	106	Ethyl benzene	0.15
21	8.01	106	1,3-cyclopentadiene, 5-isopropylidene	0.97
25	9.39	106	o-dimethyl benzene	0.25
27	10.81	114	4-methyl-hexanal	0.20
31	12.92	136	α-pinene	0.06
36	15.96	106	benzaldehyde	0.02
40	16.37	136	4(10)-thujene	0.15
55	21.52	136	Limonene	0.04
77	27.86	154	Linalool	0.10
90	32.39	154	α-terpineol	0.02
91	32.99	136	Ocimen(VAN)	0.07
110	38.74	164	P-isopropyl benzoic acid	0.35
131	43.91	204	Triisopropyl benzene	0.51
133	45.24	204	Cycloprop(e) azulene, octahydro, tetramethyl	0.26
138	47.41	204	Cycloprop(e) naphthalene "	4.80
140	48.91	204	Cyclohexane, 2,4-diisopropyl	6.68
141	49.54	204	Cycloprop(e) azulene, decahydro, tetramethyl	0.43
143	50.94	204	Guia-1(5), 11-diene	0.78
145	51.21	204	isomer of # 138	1.73
148	52.31	204	Eudesma-4(14), 11-diene	
158	53.42	204	(E)-β-farnesene	7.07
162	54.24	204	β-maaliene	0.67
164	55.32	204	O-menth-8-ene, 4-isopropyl-1-vinyl	7.31
165	55.32	222	(E,E)-farnesol	
170	56.91	204	O-menth-2-ene, 4-isopropyl-vinyl	0.40

분자가 탈수되고 이중결합이 도입된 ginsenoside Rh₄³¹⁾와 ginsenoside Rg₃로부터 같은 기전에 의해 생성된 ginsenoside Rg₅³²⁾를 분리하여 입체적인 화학적 본태를 해석하고 side chain의 conformation을 entgegen type으로 구명하였다. (Fig. 9)

2-5. 고려인삼의 년근별 부위별 사포닌 함량

한국인삼연구원의 최강주 박사³³⁾ 등은 고려인삼의 부위별 년근별 사포닌 함량을 비교 검토하였는데 부위별 조 사포닌 함량은 세근(fine root)이 약 13%, 뇌두(rhizome)가 11%, 지근부(lateral root)가 6.5%, 동체가 4% 정도로 세근과 뇌두가 가장 높은 함유율을 나타냈으며 조직부위에서도 표피(epidermis)는 12.5%, 내피(cortex)는 4.8% 정도이며 목질부(xylem)는 2.4%수준으로 표피가 목질부보다 약 5배 정도 높은 사포닌 함량을 보여주었다. (Table. 4)

한편, 년근별 사포닌의 함량 비교는 2년근에서 4.83%, 6년근이 8.06%로 고년근으로 갈수록 증가하는 경향을 보였으며 5년근이 8.01%로 거의 최고수준에 도달했고 6년근과 거의 유사한 함량수준을 보여줘 5년근이 가장 왕성한 성장기임을 알 수 있었다. (Table 5)

3. 비 사포닌 성분

고려인삼의 화학적 성분연구는 1970년대 말까지 거의 사포닌 성분을 중심으로 이루어져왔다. 그러나, 1978년 서울대학교 생약연구소의 한병훈 교수 등은 홍삼의 비 사포닌 분획으로서 maltol이 항피로 효과를 나타내는 유효성분으로 보고하고 고려대학교 의과대학의 황우익 교수 등은 석유에틸 가용성 분획이 항암효과가 있음을 보고한 이래로 비 사포닌 성분들도 화학적 연구의 관심의 대상이 되었다. 특히, 비 사포닌 분획중 지용성 성분들은 고려인삼의 약 1-2%정도 밖에 함유되어 있지 않으나 항산화작용을 보여주는 phenol계 화합물이나, 항암관련성분으로서 추정되는 polyacetylene계 성분, 미량으로서 생리활성이 기대되는 알칼로이드 화합물 및 정유성분이 함유되어 있는 분획으로 최근에 주목을 받고 있다. 그러나, 이러한 지용성 성분들은 거의 미량으로 존재하기 때문에 과거에는 순수분리하여 구조동정 하기가 어려워 TLC 또는 GLC등에 의해서 확인하는 정도에 불과했었다. 하지만, 최근 분리

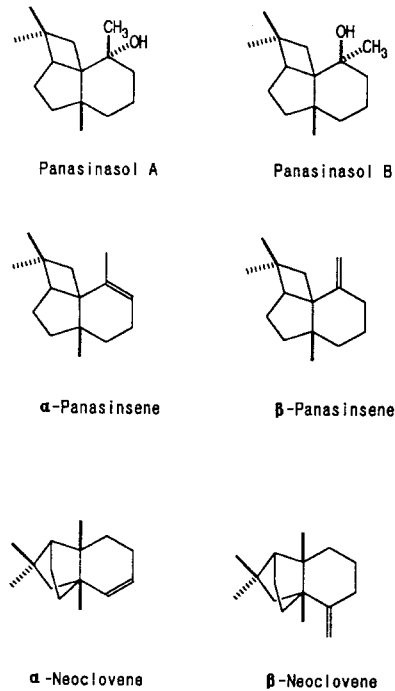


Fig. 10. Sesquiterpenoids of *Panax ginseng*

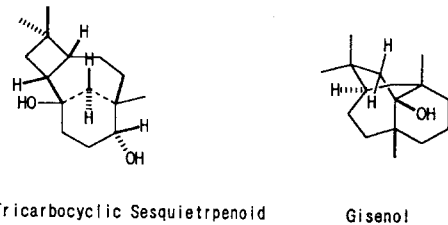


Fig. 11. Sesquiterpene Alcohol of *Panax ginseng*

정제의 기술 및 고 분해능 분석기기의 눈부신 발달로 그 화학적 본태가 조금씩 밝혀지고 있다.

3-1. 정유성분

고려인삼의 정유성분에 대해서 그간의 연구를 기술해보면, 최초로 1915년 Tanaka³⁴⁾ 등은 고려인삼의 뿌리에서 에틸가용성물질을 추출하여 panacene과 terpene이 함유되어 있음을 보고했으며, 1918년

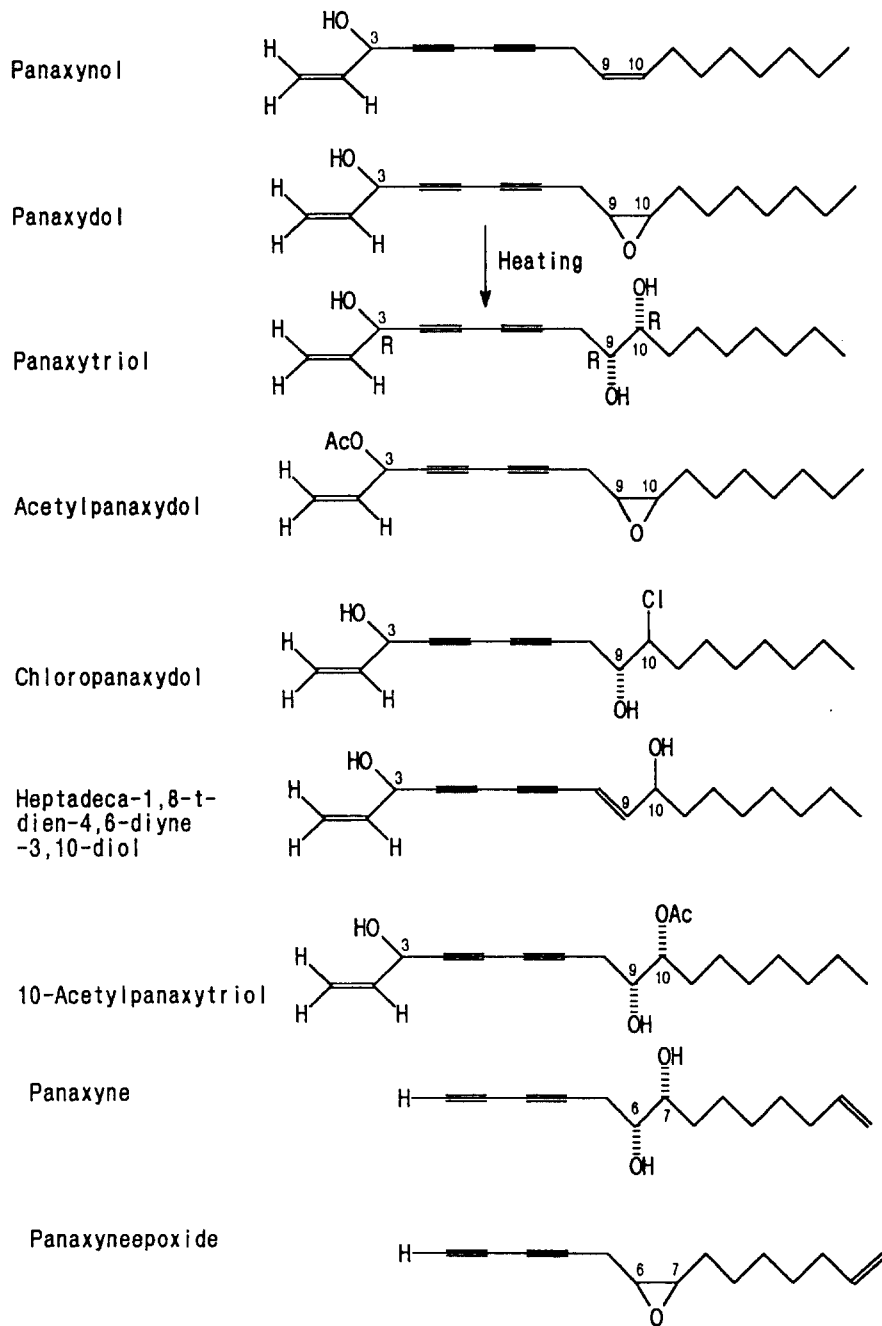


Fig. 12. Chemical structures of polyacetylenes from *Panax ginseng*

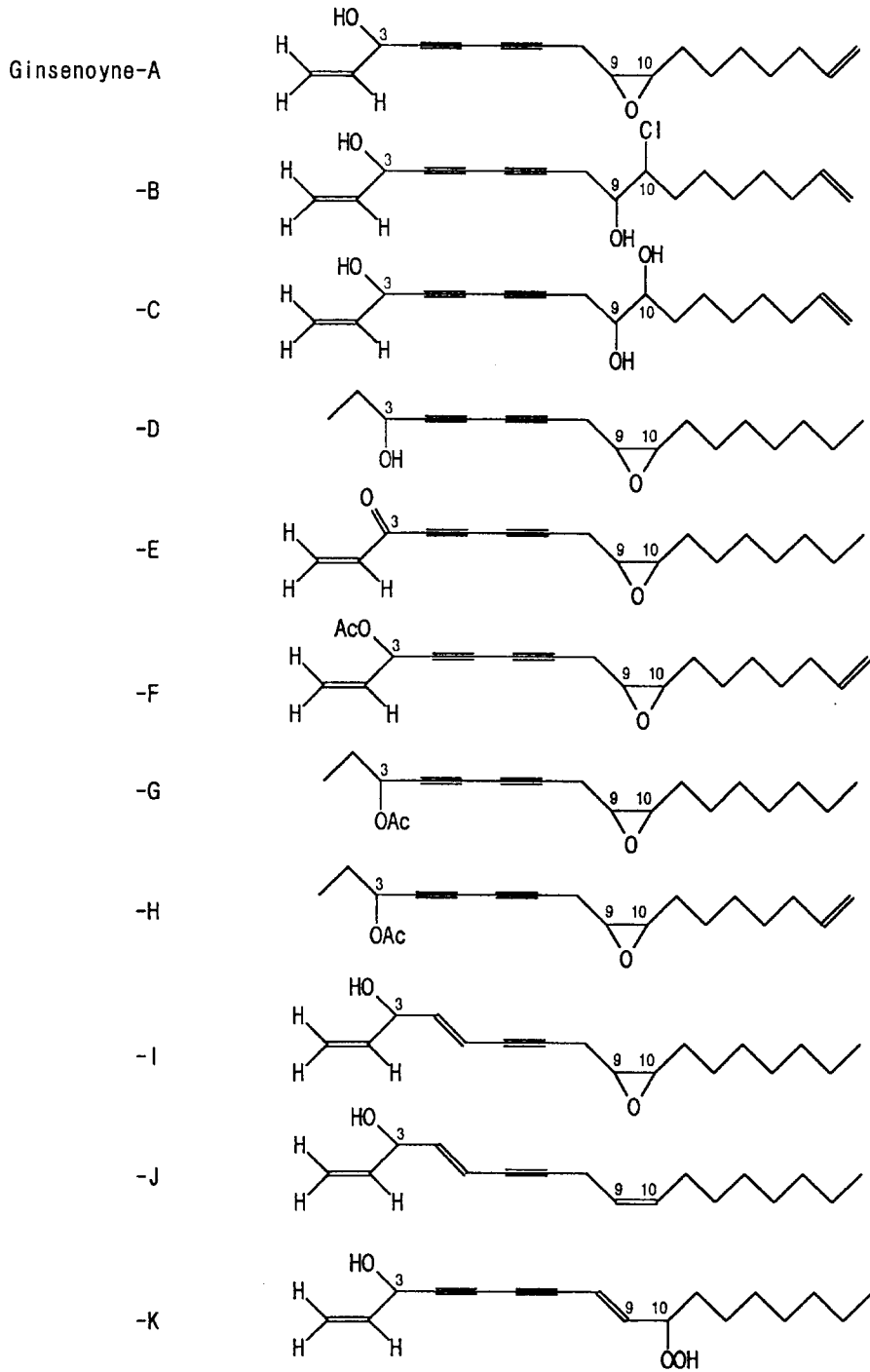


Fig. 13. Chemical structures of polyacetylenes from Panax ginseng

Yamaguchi 등³⁵⁾은 지방산을 추출분리하여 stearic acid, palmitic acid라고 했다.

그 후 1961년 Tankahashi 등³⁶⁾은 에테르 추출물을 얻어 panacene에 화학구조가 vinyl기를 가졌다 는 사실과, β -sitosterol, β -elemene 등의 존재를 밝혔다.

우리나라에서는 1976년 이태녕 등³⁷⁾이 수증기 증류하여 얻은 인삼 정유를 용매분획하여 중성분획을 얻어 인삼의 향기성분으로서 16종의 알콜과 ester류를 동정한바 있고 1976년 고영수³⁸⁾는 terpinenol 등 8종의 monoterpene계 화합물을 GLC로 동정하고 인삼의 특유한 방향성분이 β -elemene 등과 같은 단순한 몇종류의 성분이 아님을 시사한바 있다.

1984년 저자 등³⁹⁾도 에텔가용성 성분중에는 방향성분으로서 뿐만 아니라 진통, 소염작용을 나타내는 기지 또는 미지의 수많은 유효성분이 있는 것으로 생각하고, 수삼을 수증기 증류하여 산, 알칼리 처리로 얻은 중성분획을 capillary GLC 및 MS를 이용하여 분석한 결과 azulene, naphthalene, patchoulene, farnesene, maalien 등 약 30여종의 sesquiterpene계 화합물을 동정 보고하고, 미확인된 미량성분이 다량 존재함을 시사하였다. (Table. 6)

1984년 Iwabuchi 등⁴⁰⁾도 에텔가용성 염기성분획에서 향기관련 성분의 pyrazine계 성분을 보고하였는데 5종의 methoxypyrazine계 및 8종의 alkylpyrazine 유도체를 GC/MS에 의해 확인하였다. 특히, methoxypyrazine은 특징적인 수삼의 향취에 중요한 역할을 하는것으로 여겨진다고 보고하였다. 그들 중 신물질은 3-sec-butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine으로 화학구조를 규명하였다. 또한 1987년 그들은 3종의 새로운 sesquiterpene alcohol인 panasinsanols, A, B⁴¹⁾ 및 ginsenol을 단리하고, 그 화학구조를 규명하였으며⁴²⁾ sesquiterpene hydrocarbone인 α -panasinsene, β -panasinsene, α -neoclovene, β -neoclovene 등도 역시 보고하였다⁴¹⁾.

1990년 그들은 계속해서 그밖에 1종의 새로운 tricyclic sesquiterpenoid를 단리, 그 화학 구조를 규명한 결과 senecrassidiol과의 isomer인 물질⁴³⁾로 동정하였다. (Fig. 10, 11)

3-2. Polyacetylene 성분

고려인삼의 polyacetylene 성분들은 생체독이 있는 것으로 알려지고 있으며, 황동⁴⁴⁾이 인삼의 항암작용이 있다고 보고하는 것은 이들 성분을 함유하고 있는 석유

에텔 가용성 분획이 세포독성을 나타내는데 있다. 그러나 이러한 polyacetylene과 세포독성을 직접 관련시킨 보문은 없다가 1988년 한국인삼연초연구원의 김신일⁴⁵⁾ 등이 L1210세포(murine leukemia)에 세포독성물질인 panaxydol을 분리하여 석유에텔 분획의 항암성분이라고 보고하자 학자들간에 관심의 대상이 되었다.

고려인삼의 polyacetylene성분에 관해서는 최초로 1964년 Takahashi 등⁴⁶⁾이 panaxynol(heptadeca-1,9-diene-4,6-diyne-3-ol)을 분리, 보고한 이래, Poplawski 등⁴⁷⁾이 panaxydol(heptadeca-1-ene-9,10-epoxy-4,6-diyne-3-ol)을 석유에텔 가용성분획에서 분리 동정하였다. 그 후 Kitagawa⁴⁸⁾ 등은 에텔 가용성분획으로부터 panaxytriol(heptadeca-1-ene-4,6-diyne-3,9,10-triol)을 분리동정하였는데 이물질은 홍삼에만 존재하는 특유 성분으로서 panaxydol의 epoxy환이 홍삼 제조과정중 가수분해되어 생성된것으로 보고하고있다.

그 후 김 등⁴⁹⁾은 석유에텔 가용성 분획에 대한 광범위한 화학적연구를 수행하여 heptadeca-1,8-trans-diene-4,6-diyne-3,10-diol을 분리하였는데 이물질은 인삼에서 최초로 확인된 성분이었으며, 그 밖에 5종의 신물질인 acetyl panaxydol, chlorpanaxydol, 10-acetylpanaxytriol, panaxyne 및 panaxyne epoxide를 보고하였다.⁵⁰⁻⁵³⁾

또한 그들은 인삼에서 분리한 polyacetylene 화합물과 함성 유사물에 대해 L1210세포에 대한 세포독성과 구조와 활성과의 관계를 규명한 결과 panaxydol이 가장 활성이 크며, 세포독성활성은 입체구조적특성, 즉 8,9,10번의 탄소위치의 부분구조가 경직된 상태에서 활성을 발휘한다고 보고하였다. (Fig. 12)

한편, 1991년 Hirakura⁸⁾ 등은 고려인삼의 hexane 가용성 분획으로부터 새로운 polyacetylene 계 화합물인 ginsenoyne A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K 등의 11종을 분리, 화학구조를 동정하였는데 다음과 같다. ginsenoyne A는 9, 10-epoxy-1, 16-heptadecadiene-4, 6-diyne-3-ol, ginsenoyne B는 10-chloro-1, 16-heptadecadiene-4, 6-diyne-3, 9-diol, ginsenoyne C는 1, 16-heptadecadiene-4, 6-diyne-3, 9, 10-triol, ginsenoyne D는 9, 10-epoxy-4, 6-heptadecadiyn -3-ol, ginsenoyne E는 9, 10-epoxy-1-heptadecene-4, 6-diyne-3-one, ginsenoyne F는 3-acetoxy-9, 10-epoxy-1, 16-heptadecadiene-4, 6-diyne, ginsenoyne G는 3-acetoxy-9, 10-epoxy-4, 6-heptadecadiyne, gin-

senoyne H는 3-acetoxy-9, 10-epoxy-16-heptadecene-4, 6-diyne, ginsenoyne I는 (4E)-9, 10-epoxy-1, 4-heptadecadiene-6-yn-3-ol(4, 5-dihydropanaxydol), ginsenoyne J는 (4E, 9Z)-1, 4, 9-heptadecatriene-6-yn-3-ol, ginsenoyne K는 (8E)-10-hydroperoxy-1, 8-heptadecadiene-4, 6-diyn-3-ol 이다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾ (Fig. 13)

최근에 1995년 Kobayashi등⁵⁷⁾은 panaxytriol의 절대구조를 수정된 Mosher방법과 exciton chirality 방법을 사용하여 (3R, 9R, 10R)-heptadeca-1-ene-4, 6-diyne-3, 9, 10-triol이라고 보고하였다. (Fig. 12)

약리학적 측면에서 볼 때 이러한 polyactylene 화합물의 경우 구조적으로 불안정하기 때문에 생체내에서 이러한 화합물들이 어떠한 형태로 화학적 변화를 일으켜 활성을 나타낼지는 아직 의문의 여지가 남아 있으며 광범위한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

3-3. 페놀성분

고려인삼은 수천년동안 전통적으로 불로장수의 영약으로 알려져 왔으며 이를 뒷받침하는 근거로 한방에서는 대보원기(大補元氣), 보비익폐(補脾益肺), 생진지갈(生津止渴), 안신익지(安神益智) 등의 다양한 효과를 나타내는 귀중한 약재로 쓰여져 오고 있으나 노화억제에 대한 확실한 과학적 연구 및 자료는 그다지 많지 않은 실정이다. 최근에 경제발전 및 의료기술의 발달에 따른 노년층이 증가되면서 노인병 문제가 선진사회에 심각한 문제로 대두됨에 따라 노화에 관한 연구가 본격

적으로 연구되고 그 기전도 조금씩 밝혀지고 있다. 지금까지 밝혀진 여러학설중 노화의 원인으로 가장 신빙성 있고 많은 연구가 이루어진 것이 free radical설로서 생체내에서 생성한 활성산소종(O₂^{·-}, OH[·], ¹O₂)의 세포막 손상, 지질과산화 생성촉진등에 의한 등맥경화, 암, 류마티스성 관절염, parkinson's disease등이 생성하여 노화를 촉진한다는 설이다. 또한 이러한 활성산소종은 효소나 단백질에 직접 전이되어 중합되거나 지질과산화물의 분해물중 malondialdehyde가 단백질의 아민기와 schiff 염기를 형성하여 세포내에 축적하고 형광성 물질인 lipofuscin 또는 ceroid 색소를 생성하여 노화를 촉진시킨다는 설이다.⁵⁸⁾

따라서, 1978년 한병훈등은 고려인삼의 노화 억제 활성성분을 구명하기 위하여 인삼의 항산화 활성 즉, 지질과산화 억제효과를 측정한 결과 유효성분으로서 고려홍삼의 에텔 가용성분획에서 maltol을 분리하여 그 화학구조를 밝혔다. 또한 그들은 그 분획에서 항산화 활성 성분으로서 salicylic acid, vanillic acid를 분리하고 이들에 의한 항산화 활성은 3가철의 첨가에 의하여 약해진다는 사실도 보고하였다.⁵⁹⁻⁶¹⁾

그 후 1983년 최강주⁶²⁾는 phenolic acid성분을 GC/MS등으로 분석하여 cinnamic acid, m-coumaric acid, syringic acid, ferulic acid, esculetin, caffeic acid를 확인하였다. 그러나 이러한 화합물들은 GLC에 의한 확인으로 그쳤기 때문에 존재여부에 대해서는 계속 논란의 여지로 남아있었다.

최근에 1987년 위재준등⁴⁷⁾은 인삼의 에텔 가용성 페놀성 분획으로부터 미량으로 존재하는 phenolic 화합물의 존재를 HPLC 및 TLC로 확인한 후 순수분리

Compound	Ring system	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Salicylic acid	A	OH	H	H	H
p-Hydroxybenzoic acid	A	H	H	OH	H
Gentisic acid	A	OH	H	H	OH
Protocatechuic acid	A	H	OH	OH	H
Vanillic acid	A	H	OCH ₃	OH	H
Syringic acid	A	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
Cinnamic acid	B	H	H	H	-
m-Coumaric acid	B	H	OH	H	-
p-Coumaric acid	B	H	H	OH	-
Caffeic acid	B	H	OH	OH	-
Ferulic acid	B	H	OCH ₃	OH	-
Maltol	C	OH	-	-	-

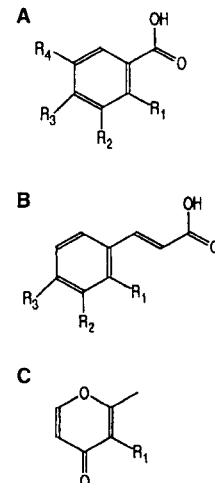


Fig. 14. Chemical structures of phenolic compounds

하여 화학구조를 동정한 결과 김 등이 확인한 phenol 화합물을 직접 구명하는 업적을 남겼다.⁶³⁻⁶⁴⁾ 또한 인삼에서 처음 분리된 화합물로서 p-hydroxybenzoic acid, gentisic acid를 동정하였다.⁶⁵⁾ 흥미있는 것은 이들중 caffeic acid 가 쥐의간 microsome에서의 효소적, 비효소적 반응에 의한 지질과산화물 강하게 억제하는 화합물로 주목을 받고있다.⁶⁶⁾ (Fig. 14)

특히, 본인등은 에틸아세테이트 가용성 분획으로부터 새로운 polyphenol 화합물로 추정되는 permethyl ether된 유도체를 분리하였는데 아직까지 잠정적인 구조만 밝혔을뿐 현재 화학구조의 해석이 진행중이며 연구 검토할 가치가 있다고 생각된다.⁶⁷⁾ (Fig. 15)

한 생리활성을 보여주기 때문에 고려인삼에서의 알칼로이드의 함유여부에 대해 학자들간에는 오래전부터 논란의 대상이 되어왔다.

고려인삼의 알칼로이드 성분에 관한 연구는 1961년 최초로 Meer등⁶⁸⁾이 알칼로이드의 존재를 보고하였고, 1963년 Kato등⁶⁹⁾은 Dragendorff반응의 양성물질인 choline의 존재를, 1969년 우린근등⁷⁰⁾은 α-pyrrolidone의 존재를 보고하였지만 존재여부에 대해서는 상당히 부정적인 반응을 보여온게 사실이었다. 왜냐하면, 일반적인 방법에 의해 얻은 알칼로이드 분획을 TLC로 알칼로이드 검출 시약인 Dragendorff 반응으로 검색할 경우 양성 반응을 보여주는 spot는 발견할 수가 없

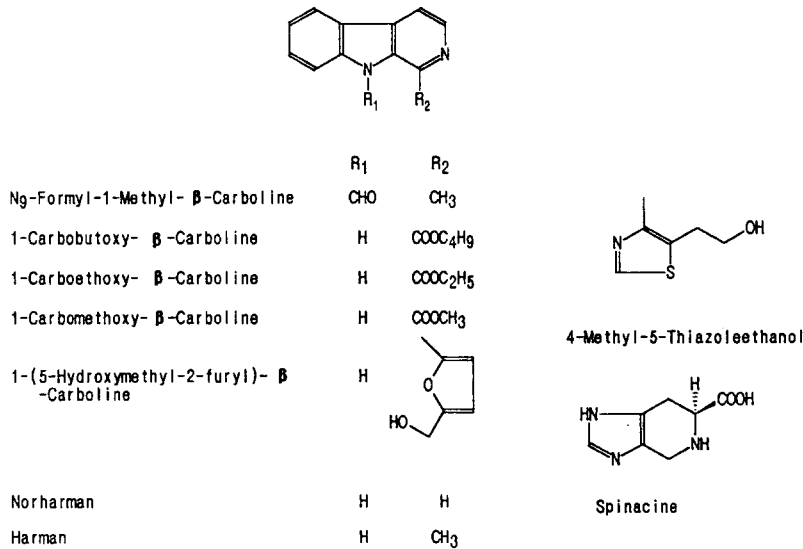


Fig. 16. Chemical structures of ginseng alkaloids

또한, 1990년 한병훈등¹⁰²⁾은 hexane extract로 부터 오미자의 간보호 성분으로 알려진 2종의 lignan 화합물로서 gomisin-N 및 gomisin-A를 분리 보고 하였는데 오미자의 유효성분이 인삼에서 확인된 것이 흥미 있는 일이라 생각되며 그들은 이 화합물들이 인삼의 adaptogen 효과와 무관하지 않다고 주장하였다.

3-4. 알칼로이드

일반적으로 알칼로이드 화합물은 미량으로도 뚜렷

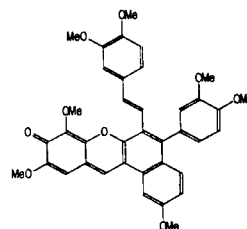


Fig. 15. Chemical structure of polyphenol permethyl ether

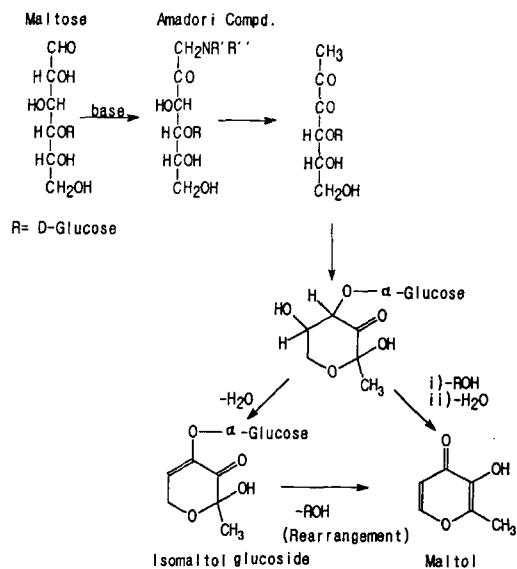


Fig. 17. Formation mechanism of maltol from red ginseng

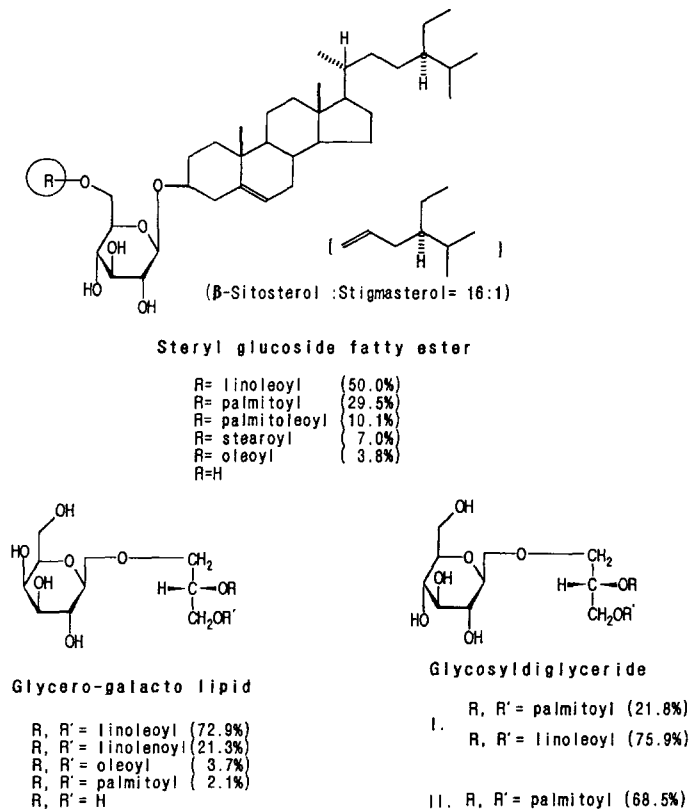


Fig. 18. Chemical structures of steryl glucoside and glycolipid

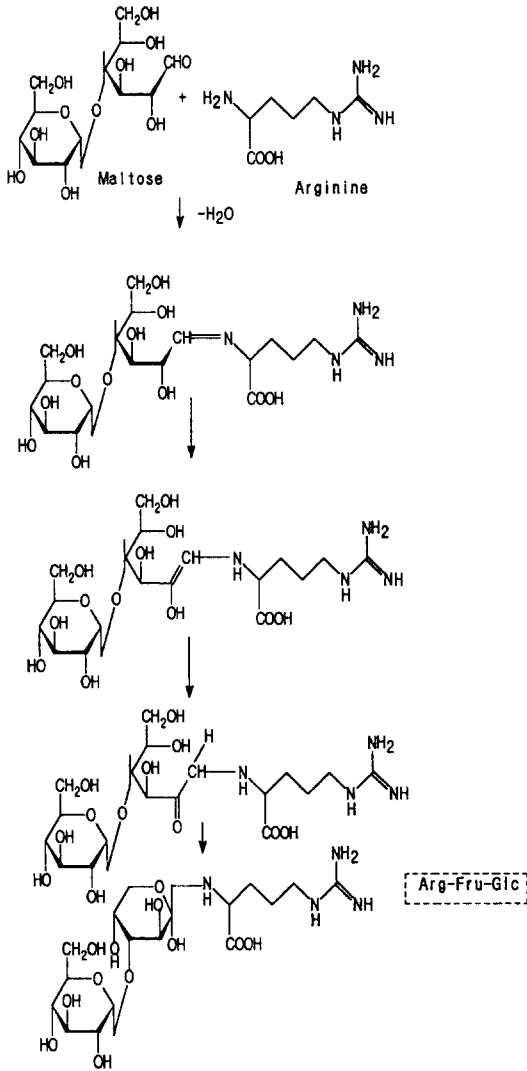


Fig. 19. Formation of Arg-Fru-Glc by Maillard reaction

다. 따라서, 인삼에는 알칼로이드가 존재하지 않는 것으로 학자들 사이에 알려져왔다.

그러나 1986년 한병훈 등⁷¹⁾이 인삼을 대량으로 처리하여 얻은 ether가용성 분획중 알칼로이드 조 분획을 분리, TLC에서 약 13종의 Dragendorff 양성반응의 spot를 확인하고, 그 중 미량의 3종을 분리, 동정한 결과 β -carboline계 알칼로이드로서, 1-carboethoxy- β -carboline, N₉-formylharman, perlolyrine 등의 3종의 화합물을 보고하였다. 그 후 1987년 저자등⁷²⁻⁷⁴⁾은

백삼 50Kg을 MeOH로 추출하여 얻은 MeOH Ext.로부터 에텔 가용성 분획 770g을 분획하였고, 다시 산, 알칼리 처리하여 조 알칼로이드 분획 2.6g(5 x 10⁻³%)을 분리할 수 있었다. 계속해서 화학적 연구를 수행한 결과 1-carbobutoxy- β -carboline, 1-carbomethoxy- β -carboline, norharman, harman 등 4종의 새로운 β -carboline계 화합물을 순수분리, 동정하였다. 또한, 본인 등은 그 분획에서 1종의 새로운 thiazole계 화합물을 분리하여, 구조를 동정한 결과 4-methyl-5-thiazoleethanol로 구명하였다. 이 화합물은 thiamine의 thiazole moiety로서 아직 천연에서는 보고된 적이 없으며 thiamine의 합성의 중간체로 사용되고 있다.

그 후 1987년 서울대학교 생약연구소 한용남 교수 등⁷⁵⁾은 수삼의 50% MeOH 엑기스로부터 수용성 알칼로이드인 spinacine을 분리 확인하였는데 이 화합물은 상어의 간이나 게등의 해양동물로부터 분리된 바 있지만 식물계에서는 처음이었다.

이러한 미량의 알칼로이드 성분들은 추후 약리, 생물활성 연구를 할 가치가 있다고 판단되며, 인삼 약효성분으로서 부각될 전망이 있어 나머지 알칼로이드 성분에 대해서도 광범위한 화학적 연구를 수행할 필요가 있다고 생각된다. (Fig. 16)

3-5. 홍삼의 특유성분

1984년 Tanaka 등⁷⁶⁾은 홍삼 특유의 배당체 성분으로 홍삼의 수용성 비 사포닌 분획으로부터 수용성이 강한 2종류의 화합물을 분리하여 구조를 동정하였다. 하나는 2-oxopropyl- α -D-glucopyranoside(0.16%)로서 홍삼 제조 과정에서 당의 열분해에 의해 생성되는 것으로 알려지고 있으며 나머지 하나는 홍삼 제조 과정중 maltose가 아미노산과 반응해서 maltol을 생성할 때 생기는 중간체로 알려지고 있다. 아울러 maltol은 수삼에서는 존재가 확인되지 않고 있고 홍삼에서 만이 검출되고 있는데 이또한 수삼의 성분중 홍삼 제조 과정중 열분해에 의해 변화 생성된 것으로 간주된다. 이는 홍삼제조과정중 당과 아미노산에 의한 갈색화 반응(Maillard reaction)이 일어나 생성된 갈색화물로서 생각할 수가 있다. 즉, maltose가 아미노산과 반응하여 amadori화합물을 생성한 후 isomerization 및 탈수에 의해 isomaltol- α -D-glucopyranoside(0.04%)로 변화된다. Isomaltol glucoside는 다시 re-arrangement 및 당의 이탈로 maltol을 생성하는 것

Table 7. Chemical properties of ginseng polysaccharides

Panaxans	$[\alpha]_D$	Molecular Weight	Sugar Composition (Mol)	Peptide Moiety (%)
A	+187°	14,000	Glucose	1.7
B	+180°	1,800,000	Glucose	
C	+96°		Glucose	
D	+126°		Glucose	
E	+188°	80,000	Glucose	
F	+36.4°	16,000	Rham+Ara+Gal+Glu (1 : 7 : 10 : 1)	5.3
G	+36.4°	6,600	Ara+Gal+Glu (1 : 1 : 1.2)	10.4
H	-13.0°	110,000	Rha+Ara+Gal (1 : 7 : 10)	8.3
I	-9.8°	74,000	Ara+Gal(0.8:1.0) [GalU+GlucU(0.5:1.0)]	4.2
J	+124°	3,700	Glucose	3.2
K	-7.1°	1,300,000	Rha+Ara+Gal (0.2 : 1.6 : 1.0)	0.6
L	-18.7°	80,000	Ara+Gal(3.0:1.0) [GalU+GlucU(1.3:1.0)]	1.6
M		90,000	Rha+Ara+Xyl+Gal+Glu (3 : 19 : 1 : 10 : 1) [GalU+GlucU(3.9:1.0)]	3.4
N		2,900	Gal+Glu(1:18.2), GlucU	4.9
O		9,300	Rha+Ara+Xyl+Gal+Glu (1 : 6 : 2 : 10 : 2), GalU	8.1
P		2,500	Rha+Ara+Gal+Glu(1.9:1.5:1:1.2), MannU	10.3
Q	-16.5°	84,000	Rha+Man+Gal+Glu(0.1:0.6:1:0.8)	6.2
R	-19.7°	170,000	Ara+Gal+Glu(0.6:1:2.2), MannU, GalU, GlucU	12.0
S	+90.6°	3,000	Ara+Gal+Glu(1.0:1.0:0.9)	25.9
T	+185°	11,000	Ara+Gal(0.2:1.0), GalU	17.5
U	+46.7°	2,500	Gal+Glu(1.0:26.2)	27.0

으로 추정할 수가 있다. (Fig. 17)

1985년 한병훈 등⁷⁷⁾도 고려홍삼의 조 사포닌 분획 물로부터 비 사포닌 성분으로서 동일한 화합물들을 분리 보고하였는데 이는 이미 그들이 1982년 대한 약학회 31차 학술대회에서 발표한 내용으로^{78,79)} Tanaka group보다 2년 앞서 연구된 것으로 조속한 학회지 발표를 하였더라면 하는 아쉬움을 남기고 있다.

1987년 kitagawa 등²⁹⁾은 동일한 수삼으로부터 제조한 홍삼 및 백삼의 메탄올 추출 액기스로 부터 에틸이행 분획물에 대한 복합지질성분 비교 조사 결과 수삼과 홍삼 중에는 glycerol 당지질 (glycerol-galactolipid)과 steryl 배당체 지방산 ester(steryl glucoside fatty ester)의 존재가 확인되고 있으나 백삼에서는

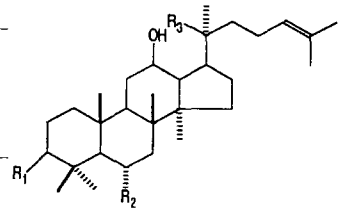
glycerol 당지질 성분이 검색되지 않고 steryl 배당체 지방산 ester함량도 감소되는 것으로 보고하였다. 이는 수삼으로부터 백삼을 제조하는 과정에서 이들 성분의 감소와 소실이 일어나기 때문이며, 홍삼에서는 제조과정중 증숙처리(수증기 처리)에 의한 esterase 등의 효소가 불활성화되어 수삼 중의 성분이 그대로 유지되는 것으로 알려져 있다. 한편 백삼을 제조하는 경우 건조처리 과정에서 이들 효소의 작용으로 복합지질이 서서히 분해되는 것으로 추정되고 있다.

그 후, 1989년 저자등⁸⁰⁾은 고려인삼의 에틸아세테이트 가용성 분획으로부터 새로운 glycosyldiglyceride를 분리하여 구조를 동정한 결과 당 부위가 kitagawa 등이 보고한 galactose가 아닌 glucose이고 glycerol의

	R ₁	R ₂	R ₃
ginsenoside F ₁	OH	OH	-O-Glc
ginsenoside F ₂	-O-Glc	H	-O-Glc
ginsenoside F ₃	OH	OH	-O-Glc(6→1)Arap
ginsenoside F ₅	OH	OH	-O-Glc(6→1)Araf

Glc : β -D-glucopyranose, Arap: α -L-arabinopyranose Araf: α -L-arabinofuranose

Fig. 22. Chemical structures of ginsenosides F₁, F₂, F₃ and F₅



R ₁	R ₂		
ginsenoside	Rh ₃	-O-Glc	OH
ginsenoside	F ₄	OH	-O-Glc(2→1)Rha

Glc : β -D-glucopyranose, Rha: α -L-rhamnopyranose

Fig. 23. Chemical structures of ginsenoside Rh₃ and F₄

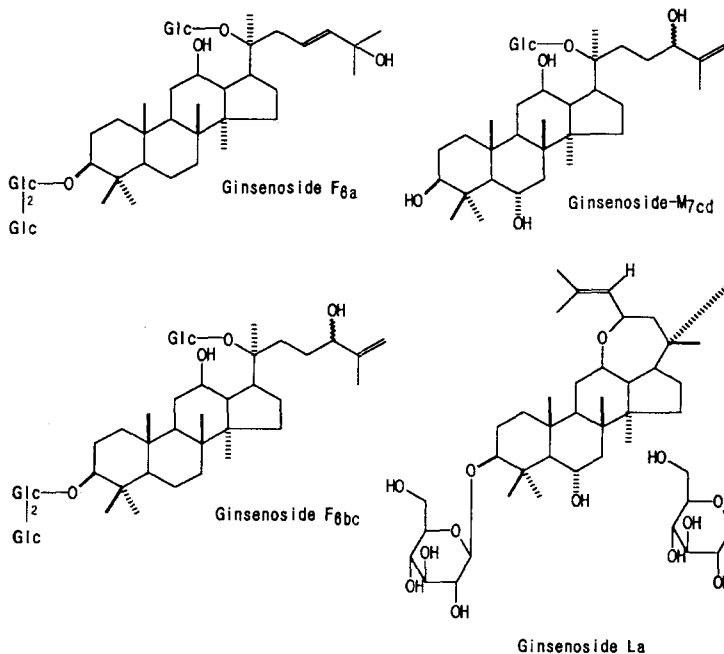
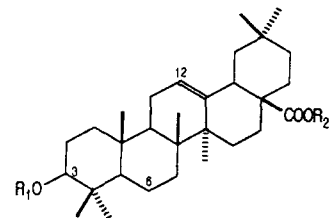


Fig. 24. Chemical structures of ginsenosides F_{6a}, F_{6bc}, M_{7cd} and La

arabinose, galactose, glucose를 panaxan I, L, T 는 arabinose, galactose 및 uronic acid를 panaxan K, H는 rhamnose, arabinose, galactose를 panaxan M, O는 rhamnose, arabinose, xylose, galactose, glucose, uronic acid를, panaxan N을 galactose, uronic acid를, panaxan P는 rhamnose, arabinose, galactose, glucose 및 uronic acid를, panaxan Q는 rhamnose, mannose, galactose, glucose를, panaxan R은 arabinose, galactose, glucose, uronic acid를 panaxan U는 galactose, glucose로 부터 각각의 구성되는 hetero다당을 나타내고 있다. 그러나, 이러한 다당체 경우는 분자량이 크고 너무 복잡하기 때문에 당의 조성만 화학적으로 밝혀져 있을뿐 아직 구체적인 당의 결합위치 및 순서에 대해서는 보고되지 않은 상태이다. (Table. 7)

아울러 Tomoda등⁹⁰⁾은 panaxan A의 부분구조에 대해 검토하였는데 panaxan A는 분자량이 14,000으로 92.1%의 glucose함량에 histidine, lycine, alanine, tryptophan, glycine, asparagine acid, threonine등을 1.7% 함유하는 peptide를 함유하고 있다고 보고하였다.

NMR분석결과 glucose는 결합으로 3, 6위치에 glycoside결합을 하고있다고 보고하였다. 또 메틸화 분석에는 2,3,4,6-tetra-O-methyl-glucose, 2,3,4-tri-O-methyl glucose 및 2,4-di-O-methylglucose가 5 : 1.0 : 2.0 : 1.2의 비율로 검출되고, panaxan A의 추정구조는 α -1,6-결합한 glucose 2당 또는 3당이 가진 구조를 제안하였다. (Fig. 20)

한편 그들은 panaxan B에 대해서도 panaxan A와 유사한 구조라고 보고하였다.⁹¹⁾

4. 지상부성분

고려인삼의 지상부인 줄기, 잎, 꽃봉오리 등은 실제적으로 약용의 목적으로 사용되고 있지 않지만 많은 성분이 분리 보고되었다.

지용성 성분으로서의 GLC분석에 의해 caproic acid, caprylic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid의 포화지방산이 확인되었다. 그밖에 nonacosane, 1-octacosanol, β -sitosterol를 확인하고 조사포닌에서는 중성 사포닌부에서 panaxadiol 및 panaxatriol등이 확인되었고, 산성 사포닌부에서 oleanolic acid가 분리되었다. 또한, flavonoid 화

합물은 고려인삼의 줄기, 잎 및 꽃봉오리를 메탄올로 추출한 엑기스로부터 kaempferol, trifolin 및 고려인삼 특유의 새로운 kaempferol-3-O- β -D-glucogalactoside가 분리되어 panasenoside로 명명되었다. (Fig. 21)

특히, 인삼의 유효성분으로 알려진 사포닌의 경우는 뿌리와 같은 계열의 것도 있고 전혀 다른 계열의 것도 있으나 이들 사포닌은 새로운 인삼사포닌의 자원이 된다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다.

1976년 Tanaka등^{92,93)}은 고려인삼 잎의 사포닌 분석에서 6종의 기지 사포닌 성분인 ginsenoside-Rb₁, -Rb₂, -Rc, -Rd, -Re, -Rg₁을 확인하였다. 또한 그들은 나머지 3종 사포닌은 새로운 배당체로 구명하였는데, 즉, 20-O- β -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxatriol인 ginsenoside F₁, 3, 20-di-O- β -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol인 ginsenoside F₂ 및 20-O-(α -arabinopyranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl)-20(S)-protopanaxatriol인 ginsenoside F₃ 등이다. (Fig. 22)

1978년 Tanaka등은 dammarane type의 side chain이 변형된 ginsenoside-F_{6a}, ginsenoside-F_{6bc}⁹⁴⁾와 꽃봉오리로부터 ginsenoside M_{7cd}⁹⁵⁾를 분리하였다. (Fig. 24)

1987년 Chen등^{96,97)}은 고려 인삼에서 항암성분으로 알려진 ginsenoside Rh₂의 C-20 epimer 인 20(R)-ginsenoside Rh₂를 분리, 동정하였는데 이 화합물은 아직 뿌리에서는 보고되지 않아 주목을 받고있다. 한편, 그들은 3 β , 12 β -dihydroxy-dammar-24-diene-3-O- β -D-glucopyranoside 인 ginsenoside Rh₃를 분리하였다. (Fig. 23)

1989년 Zhang등⁹⁸⁾은 새로운 23-oxygenated dammarane사포닌을 분리하여 ginsenoside La로 명명하고(Fig. 24) 1990년에는 미량의 사포닌으로서 3 β , 6 α , 12 β -trihydroxy-dammar-20(22),24-diene-6-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside로 분리하여 ginsenoside F₄로 명명하였다.⁹⁹⁾ (Fig. 23)

최근 1995년 Chen등¹⁰⁰⁾은 고려인삼 잎에서 새로운 ginsenoside F₅를 분리하여 보고하였으며 그 화학구조는 ginsenoside F₃와 아주 유사하였는데 다만 arabinose의 pyranose type이 furanose type으로 변형된 것 뿐이었다. (Fig. 22)

Tanaka 등은 잎 성분의 분리에 이어 꽃봉오리에서 3종의 인삼사포닌을 분리하였으며, 그 화합물들은

2.5%의 높은 수율로 ginsenoside-Rd, -Re, -Rg₁로 확인하였다. 또한, 그외에도 ginsenoside-Rb₁, -Rb₂, -Rc가 소량씩 함유되었음을 보고하였다.¹⁰¹⁾

5. 결론

이상과 같이 최근 약 20년간의 고려인삼의 화학성분에 관한 고찰에 대해 기술하였는데 제한된 지면으로 방대한 분량의 화학성분의 연구 결과를 전부 언급하지는 못하였다고 생각한다.

고려인삼의 화학적 연구는 크게 사포닌과 비 사포닌으로 나눌수가 있는데 사포닌 분야의 연구에 대해서는 Tanaka 및 Shibata를 중심으로 한 일본학자들에 의해서 거의 이루어졌다 해도 과언이 아니다. 그러나, 비 사포닌 분야의 경우는 우리나라 학자들에 의해서도 새로운 화학성분 구명 등 상당한 연구업적으로 활기를 띠었으며 앞으로도 어느정도 궤도에 오를수 있으리라고 기대되어진다. 특히, 최근에는 본 연구실에서 고려홍삼으로부터 새로운 사포닌 배당체인 ginsenoside Rh₄ 및 ginsenoside Rg₅를 분리 동정하는 등의 연구로 홍삼 특유성분 연구를 활발히 진행하고 있는데 이는 다른 우리나라의 학자들에게도 좋은 귀감이 되리라고 생각된다.

아울러, 앞으로 인삼의 화학성분 연구방향에 대한 저자의 사견을 밝히면 다음과 같다.

광범위한 고려인삼의 화학성분 연구를 통한 약리, 효능의 과학적 입증을 하기 위해서는 첫째, 백삼, 홍삼의 활성성분의 차이구명으로 홍삼 수치에 대한 과학적 해명이 이루어져야 하며, 둘째, 새로운 생물학적, 약리활성이 기대되는 미량성분에 대해서도 지속적인 화학적 연구가 수행되어야 할 것이다. 셋째, 비 사포닌 성분으로서 약리활성을 보여주는 수용성 화합물에 대해서도 구체적인 연구가 진행되었으면 하는 기대를 하고 마지막으로, 실제로 인삼은 경구로 투여하기 때문에 체내에서 사포닌의 흡수, 분포, 배설 등 대사에 의한 화학적 변화를 구명하여 의약품 개발의 기초자료를 확보하여야 한다고 생각한다.

참고문헌

1. Garriques, S. : *Ann. Chem. Pharm.* 231 (1854).
2. Asahina, Y. and Taguchi, B. : *Yakugaku Zasshi*, **26**, 549(1906).
3. Kotake, M. : *Nippon Kagaku Zasshi*, **51**, 357(1930).
4. Horhammer, L., Wagner, H. and Lay, B. : *Preliminary Report. Pharm. Ztg., Ver. Apoth. Ztg.*, **106**, 1307(1961).
5. Iljin, SG, Dzizenko, AK, Elyakov, GB, Tarnopolsky, EL and Satina, ZS : *Tetrahedron Lett.* 593 (1978).
6. Han, B. H. and Han, Y. N. : *Kor, J. Pharmacog.* **3**, 211(1972).
7. Namba, T., Yoshizaki, M., Tomori, T., Kobachi, K. and Hase, J. : *6th Symp. of Oriental Drugs*, Toyama Univ. (1972).
8. Kim, K. Y. : M. Sc. Thesis, Yonsei Univ. (1983).
9. Shibata, S., Tanaka, O., Nagai, M. and Ishii, T. : *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 762 (1963).
10. Shibata, S., Tanaka, O., Sado, M. and Thushima, S. : *Tetrahedron Letters*, 795 (1963).
11. Shibata, S., Tanaka, O., Ando, T. Sado, M., Thushima, S. and Ohsawa, T. : *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 595 (1966).
12. Tanaka, O., Nagai, M. and Shibata, S. : *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1150 (1966)
13. Tanaka, O., Nagai, M., Ohsawa, T., Tanaka, N. and Shibata, S. : *Tetrahedron Letters*, 391(1967)
14. Tanaka, O., Nagai, M., Ohsawa, T., Tanaka, N., Kawai, K. and Shibata, S. : *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1204 (1972)
15. Shibata, S., Ando, T. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1157 (1966)
16. Kaku, T. and Kawashima, Y. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **30**, 936 (1980).
17. Sanada, S., Kondo, N., Shoji, J. Tanaka, O. and Shibata, S. : *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 421 (1974).
18. Besso, H., Kasai, R., Saruwatari, Y., Fuwa, T. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2380 (1982).
19. Matsuura, H., Kasai, R., Saruwatari, Y., Fuwa, T. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm.*

- Bull.*, **32**, 1188 (1984).
20. Sanada, S. and Shoji, J. : *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1694 (1976).
 21. Kasai, R. Besso, H., Tanaka, O., Saruwatari, Y. and Fuwa, T. : *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2120 (1983).
 22. Sanada, S., Kondo, N., Shoji, J. Tanaka, O. and Shibata, S. : *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2407 (1974).
 23. Nagai, Y., Tanaka, O., and Shibata, S. : *Tetrahedron*, **27**, 881 (1971).
 24. Yahara, S. Kaji, K. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 88 (1979).
 25. Kitagawa, I., Yoshikawa, M., Yoshihara, M., Hayashi, T. and Taniyama, T. : *Yakugaku Zasshi*, **103**, 612 (1983).
 26. Kitagawa, I., Taniyama, T., Hayashi, T. and Yoshikawa, M. : *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3353 (1983).
 27. Kitagawa, I., Taniyama, T., Yoshikawa, M., Ikenishi, Y. and Nakagawa, Y. : *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2961 (1989).
 28. Beierbeck, H. and Saunders, J. K. : *Canad. J. Chem.*, **54**, 2985 (1976).
 29. Kitagawa, I., Taniyama, T., Shibuya, H., Noda, T. and Yoshikawa, M. : *Yakugaku Zasshi*, **107**, 495 (1987).
 30. Kitagawa, I. : *The Ginseng Review*, Vol. 1, p.21 (1983).
 31. Kim, S. I., Kim, D. S., Lee Y. H., Park, J. D. and Baek, N. I. : *Proceedings of '95 Korea-Japan Ginseng Symposium*, p. 107 (1995).
 32. Kim, S. I., Park, J. H., Ryu, J. H., Park, J. D., Lee, Y. H., Kim, T. H., Park, J. H. and Baek, N. I. : *Planta Medica*, submitted (1996).
 33. Kim, M. W., Ko, S. R., Choi, K. J. and Kim S. C. : *Korean J. Ginseng Sci.*, **11**, 10 (1987).
 34. Tanaka et al. : *Yakugaku Zasshi*, **35**, 779 (1915).
 35. Yamaguchi et al. : *Yakugaku Zasshi*, **38**, 749(1918)
 36. Takahashi, M., Isoi, K., Yoshikura, M. and Osugi, T., *Yakugaku Zasshi*, **81**, 771(1961)
 37. Lee, T. N., Ahn, S. H. and Chang, K S., *Annual Report of Monopoly Technology Institute* **16**, p.89 (1976).
 38. Ko, Y. S., Annual Report of Monopoly Technology Institute, **16**, p.185 (1976).
 39. Kim, M.W. and Park,J.D. : *Korean, J. Ginseng Sci.*, **8**, 22 (1984).
 40. Iwabuchi, H., Yoshikura, M., Obata, S. and Kamisako, W. : *Yakugaku Zasshi*, **104**, 951 (1984).
 41. Iwabuchi, H., Yoshikura, M., Ikawa, Y. and Kamisako, W. : *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1975 (1987).
 42. Iwabuchi, H., Yoshikura, M. and Kamisako, W. : *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2447 (1988).
 43. Iwabuchi, H., Kato,N. and Yoshikura, M. : *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1405 (1990).
 44. Hwang, W. I. : *Proceed. of 2nd Int. Ginseng Symp.*, Seoul, p43 (1978)
 45. Ahn, B.Z. and Kim,S.I. : *Arch. Pharm (Weinheim)*, **321**, 61 (1988).
 46. Takahashi, M. and Yoshikura, M. : *Yakugaku Zasshi*, **86**, 1053 (1966)
 47. Poplawski, J., Wrobel, J.T. and Glinka, T. : *Phytochemistry*, **19**, 1539 (1980).
 48. Kitagawa, I., Yoshikawa, M., Yoshihara, M., Hayashi, T.,Taniyama, T. : *Yakugaku Zasshi*, **103**, 612 (1983)
 49. Ahn, B.Z. and Kim,S.I. : *Planta Medica*, **54**, 183 (1988).
 50. Kim S. I : Ph. D. Thesis, Chungnam National Univ. (1988)
 51. Kim, S. I., Kang, K. S. and Lee, Y. H. : *Yakhak Hoeji*, **33**, 118 (1989)
 52. Kim, S. I., Kang, K. S., Kim H. Y. and Ahn, B. Z. : *Korean J. Pharmacog.* **20**, 71 (1989).
 53. Kim, S. I., Kang, K. S. and Lee, Y. H. : *Arch. Pharm. Res.*, **12**, 48 (1989).
 54. Hirakura, K., Morita, M., Nakajima, K., Ikeya, Y. and Mitsuhashi, H. : *Phytochemistry*, **30**, 3327 (1991).
 55. Hirakura, K., Morita, M., Nakajima, K., Ikeya, Y. and Mitsuhashi, H. : *Phytochemistry*, **30**, 4053 (1991).

56. Hirakura, K., Morita, M., Nakajima, K., Ikeya, Y. and Mitsushashi, H. : *Phytochemistry*, **31**, 899 (1992).
57. Kobayashi, M., Mahmud, T., Umezome, T. and Kitagawa, I. : *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1595 (1995).
58. Harman, D. : *Age*, **3**, 64 (1980).
59. Han, B. H. and Park, M. H. : *Korean J. Pharmacog.*, **9**, 169 (1978).
60. Han, B. H., Park, M. H., Woo, L. K., Woo, W. S. and Han Y. N. : *Korean Biochem. J.*, **12**, 33 (1979).
61. Han B. H., Park, M. H. and Han Y. N. : *Arch. Pharm. Res.*, **4**, 53 (1981).
62. Choi, K. J. : Ph. D. Thesis, Seoul, Korea, Korea Univ. (1983).
63. Kim, M. W., Wee, J. J. and Park, J. D. : *Korean J. Food Sci. Technol.*, **19**, 392 (1987).
64. Wee, J. J., Park, J. D., Kim, M. W. and Lee, H. J. : *J. Korean Agri. Chem. Soc.*, **32**, 44 (1989).
65. Wee, J. J., Park, J. D., Kim, M. W. and Lee, H. J. : *J. Korean Agri. Chem. Soc.*, **32**, 50 (1989).
66. Kim, M. W., Park, J. D and Wee, J. J. : *Efficacy part, Annual Report of Korea Ginseng & Tobacco Research Institute*, p. 127 (1988)
67. Wee, J. J., Park, J. D. and Kim, M. W. : *Korean J. Ginseng Sci.*, **14**, 27 (1990).
68. Meer, W. A. and Meer, G. : *Am. Perfume*, **76**, 29 (1961).
69. Kato, T., Asano, K., Tokotori, K., Ozaki, M. and Nakashima, T. : *Yakka Kenkyu*, **3**, 31 (1963).
70. Woo, L. K., Suh, C. S., Jhang, J. J. and Shin, K. H. : *Yakhak Hoeji*, **13**, 121 (1969).
71. Han, B. H., Park, M. H., Han, Y. N. and Woo, L. K. : *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 21 (1986).
72. Park, J. D., Wee, J. J., Kim, M. W. and Yoo, S. J. : *Kor. J. Ginseng Sci.*, **11**, 17 (1987).
73. Park, J. D., Wee, J. J., Kim, M. W. and Yoo, S. J. : *Arch. Pharm. Res.*, **10**, 197 (1987).
74. Park, J. D., Wee, J. J., Kim, M. W. and Yoo, S. J. : *Arch. Pharm. Res.*, **11**, 152 (1987).
75. Han, Y. N., Ryu, S. Y., Han B. H. and Woo, L. K. : *Arch. Pharm. Res.*, **10**, 258 (1987).
76. Matsuura, H., Hirao, Y., Yoshida, S., Kunihiro, K., Fuwa, T. Kasai, R. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4674 (1984).
77. Han, B. H., Park, M. H. and Han, Y. N. : *Arch. Pharm. Res.*, **8**, 257 (1985).
78. Han, B. H., Park, M. H. and Han, Y. N. : *Program of the 31st Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea*, p. 133 (1982).
79. Han, B. H., Park, M. H. and Han, Y. N. : *Program of the 31st Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea*, p. 134 (1982).
80. Wee, J. J., Park, J. D., Kim, M. W. and Lee, H. J. : *J. Korean Agric. Chem. Soc.*, **32**, 132 (1989).
81. Kim, S. I., Park, J. D., Baek, N. I. and Lee, Y. H. : *Ginseng Efficacy Part, Annual Report of Korea Ginseng & Tobacco Research Institute*, p. 96 (1994).
82. Takaku, T., Kameda, K., Matsuura, Y., Sekiya, K. and Okuda, H. : *Planta Medica*, **56**, 27, (1990).
83. Okuda, H., Zheng, Y., Matsuura, Y., Takaku, T. and Kameda, K. : *Proceedings of 6th Intl. Ginseng Symp., Seoul, Korea*, p. 110 (1993).
84. Okuda, H. : *Medicinal Korean Ginseng '95*, Kyoritsu Publishing Company, Tokyo, Japan, p. 233 (1994).
85. Konno, C., Sugiyama, M., Kano, M., Takahashi, M. and Hikino, H. : *Planta Medica*, **50**, 434 (1984).
86. Hikino, H., Oshima, Y., Suzuki, Y. and Konno, C. : *Shoyakugaku Zasshi*, **39**, 331 (1985).
87. Oshima, Y., Konno, C. and Hikino, H. : *J. of Ethnopharmacology*, **14**, 255 (1985).
88. Konno, C., Murakami, M., Oshima, Y. and Hikino, H. : *J. of Ethnopharmacology*, **14**, 69 (1985).
89. Konno, C. and Hikino, H. : *Int. J. Crude Drug Res.*, **25**, 53 (1987).
90. Tomoda, M., Shimada, K., Konno, C., Sugiyama,

- ma, K and Hikino, H., *Planta Medica*, **50**, 436 (1984).
91. Tomoda, M., Shimada, K., Konno, C., Sugiyama, K and Hikino, H., *Phytochemistry*, **24**, 2431 (1985).
92. Yahara, S., Tanaka, O. and Komori, T. : *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2204 (1976).
93. Yahara, S., Matsuura, K., Kasai, R. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 3212 (1976)
94. Tanaka, O. : *Proceedings of the 2nd Intl. Ginseng Syp.*, Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Seoul, Korea p. 145 (1978)
95. Yahara, S., Kaji, K. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 88 (1979).
96. Chen, Y., Xu, S., Ma, Q., Yao, X., Ogihara, Y. and Takeda, T. : *J. Shenyang College of Pharmacy*, **4**, 282 (1987).
97. Chen, Y., Xie, H., Luo, J., Pei, Y., Xu, S. and Yao, X. : *Zhang Cao Yao*, **19**, 4 (1988).
98. Zhang, S., Yao, X., Chen, Y., Cui, C., Tezuka, Y. and Kikuchi, T. : *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1966 (1989).
99. Zhang, S., Takeda, T., Zhu, T., Chen, Y., Yao, X., Tanaka, O. and Ogihara, Y. : *Planta Medica*, **56**, 298 (1990) .
100. Chen, Y., Dou, D., Ma, Z., Wen, Y., Weng, M., Pei, Y., Wang, Z., Xu, S., and Yao, X. : *Proceedings of Intl. Conference of Ginseng Allied Plants*, Harbin, China, p.37 (1995).
101. Yahara, S., Kaji, K. and Tanaka, O. : *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 421 (1979).
102. Han, B. H., Huh, B. H. and Lee, I. R. : *Korean J. Ginseng Sci.*, **14**, 217 (1990).