

한국산 재배대황엽의 약효성분 —엽의 안트라퀴논—

함인혜 · 김일혁*

중앙대학교 약학대학

(Received May 27, 1994)

Pharmaco-Constituents of Korean Cultivated Rhubarb Leaves — The Anthraquinones from Leaves —

In Hye Ham and Il Hyuk Kim*

College of Pharmacy, Chungang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—As one of the studies for Korean cultivated Rhubarb, which has been used stomachic bitter, laxative and purgative, etc, MeOH extract of the leaves was fractionated with ether, ethylacetate. From the ether fraction of MeOH extract, two anthraquinone derivatives, 1,6,8-trihydroxy-3-methyl anthraquinone(emodin, $C_{15}H_{10}O_5$), 1,6,8-trihydroxy-3-hydroxymethyl anthraquinone (citroresein, $C_{15}H_{10}O_6$) and from the ethyl acetate fraction of MeOH extract, one anthraquinone derivative, emodin-8- β -D-glucopyranoside($C_{21}H_{26}O_{10}$) were isolated and identified through the physico-chemical properties and spectroscopic evidences(UV, IR, NMR, Mass), respectively.

Keywords □ Korean cultivated Rhubarb, leaves, emodin, citroresein, emodin-8- β -D-glucopyranoside

한국산 재배대황은 외형상 마디풀과(Polygonaceae)의 종대황(*Rheum undulatum*)으로 추정되는 뿌리는 비대하고, 황색이며 줄기는 거칠고 크며, 곧게 서고, 높이는 1.5 m에 달하며 잎은 넓으며 근엽(根葉)은 모여나고, 긴 엽병이 홍색을 띠며 난형 또는 난상피침형으로 끝이 날카로우며 꽃은 복총화서로 7~8월에 원주모양으로 핀다.¹⁻³⁾

1700년 이후 대황은 유럽, 아세아 전지역에서 만병통치약으로 알려져 지금까지 名藥으로 단방 또는 복방으로 약용되어 왔다. 대황의 기원식물로는 중국, 한국, 일본등 동양각지에 50여종이 자생 또는 재배되는 것으로 알려져 있는데 금문계인 금문대황(*R. palmatum*, *R. taugusticum*)을 비롯하여 장군풀(*R. coreanum*), 운남대황(*R. officinale*) 외에 *R. laciniatum*, *R. pontaninii*, *R. rubrifolium* 토대황계로 인도대황(*R. emodi*, *R. specifoorme*), *R. rhaponticum*, *R. com*

pacticum, *R. franzenbachii*, *R. collinianum* 등⁴⁾이 있고, 잡종도 많아 품질이나 육종연구에 대한 연구⁵⁾도 활발히 이루어 지고 있다.

그러나 현재 우리나라 각지에서 재배되고 있는 대황은 토대황계 종대황(*Rheum undulatum*)으로 추정되고 있을 뿐 아직 식물 분류학적 연구나 식물 형태학적 연구가 이루어지고 있지않아 그 기원식물이 확실하지 않다.

대황은 신농본초경에 下藥으로 수재되어 있는 중요 생약으로, 동의보감⁶⁾에도 약성은 차고 맛은 쓰고 무독하다 하였고, 구어혈(驅瘀血), 혈폐(血閉), 해열 건위, 완하, 이노등의 작용이 있다고 하였으며 신진대사를 하여 소화를 촉진해서 체조(體調)를 정리한다 하였으며 중요한 완하제로 빈용되고 있으며, 수족 양명경(陽明經)에 들어가는데 주초(酒炒)하면 두정(頭頂)에, 주세(酒洗)하면 위완(胃脘)에 머물고, 생용하면 하행하고, 주침한지 오래되면 그 기미(氣味)가 박(薄)

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

해 진다고 하였고, 약성이 준열하기 때문에 장균이란 별호를 가진다고 하였고, 또, 외용으로는 화농성 종양에 사용하여 소염, 살균력이 있다^{7,8)}고 하였다.

한편 대황에 대한 약효성분에 관한 연구로는 주로 금문계 대황을 중심으로 많은 연구가 이루어지고 있는데 Anthraquinone류에 대한 연구로 1988년 Khetwal 등⁹⁾이 *R. webbianum*에서 chrysophanol, emodin, citreorosein, 1961년 Uchibayashi 등¹⁰⁾이 *R. coreanum*에서 aloe-emodin, rhein, 1973년 Okabe 등¹¹⁾이 chrysophanol-1-O-β-D-glucopyranoside, 1989년 M. Rawat 등¹²⁾이 *R. moocroftianum*에서 chrysophanol-8-O-β-D-glucopyranoside, emodin-1-O-β-D-glucopyranoside, emodin-8-O-β-D-glucopyranoside, physion-8-O-β-D-glucopyranoside, 1982년 Holzschuh 등¹³⁾이 *R. palmatum*에서 physion-8-O-β-D-gentiobioside, aloe-emodin-8-O-β-D-glucopyranoside, aloe-emodin-ω-O-β-D-glucopyranoside, rhein-8-O-β-D-glucopyranoside, rhein-8-O-β-D-(6'-O-oxaolyl)-glucopyranoside 등에 대한 연구를 발표했고, anthrone류에 대한 연구로는 Yamagishi 등¹⁴⁾이 monoanthrone인 rheinoside A, B, C, D와 dianthrone인 palmidin A, B, C, rheidin A, B, C, senidin A, C를 발표했으며, 1967년에 Miyamoto, Oshio 등¹⁵⁻¹⁸⁾이 dianthrone glycoside인 sennoside A, B, C, D, E 등의 성분을 보고하였다. stilbene류에 대한 연구로 1971년 Yaki 등¹⁹⁾이 piceid, rhaponticin, deoxyrhaponticin, 1977년 Nonaka 등²⁰⁾이 일본 개량대황인 신주대황에서 resveratrol 4'-O-β-D-glucopyranoside, resveratrol 4'-O-β-D-(6"-O-galloyl)-glucopyranoside를, 1984, 1988년에는 kashiwada 등^{21,22)}이 piceatannol 4'-O-β-D-glucopyranoside와 piceatannol 4'-O-β-D-(6"-O-galloyl)-glucopyranoside 등을 분리하였으며, naphthalene계통으로 1977년 Tsuboi 등²³⁾이 tarachryson 8-O-β-D-glucopyranoside, tarachryson 8-O-β-D-(6'-O-oxoloxyl)-glucopyranoside, 6-hydroxymusizen을 보고였다.

한편, 대황의 생리활성에 관한 연구로는 Miyamoto 등¹⁵⁻¹⁷⁾이 sennoside류의 사하작용에 대해 보고하였고, Shibutani 등²⁴⁻²⁶⁾이 rhatannin이 혈중노소질소를 저하하여 질소대사를 개선시키는 작용에 대해 보고하였고, Oura 등²⁷⁻³³⁾이 adenine-induced renal failure에 대한 개선 효과와 만성신부전에 대해 개선 효

과가 있다고 보고하였다. 1983년 Terasawa³⁴⁾ 등이 대황의 엑스가 강한 antifibrinolysis, anticoagulation 효과가 있다고 보고했다. Nagasawa 등^{35,36)}은 1978년과 1979년의 보고에서 대황의 투여가 BUN치를 저하시키고, total cholesterol치를 증가시킨다고 보고하였으며, 1985년 Kosuge 등³⁷⁾도 d-catechin이 항응고 물질이라고 보고하였다. 1991년에는 Wang³⁸⁾ 등이 혈소판 응집억제작용에 대해 보고하였으며, 1983년 Chaudhari 등³⁹⁾이 spasmolytic principle로 대황에서 stilbene류를 분리하였다. 또 대황의 간에 미치는 효과에 대한 보고로는 1986년 Nagasawa 등⁴⁰⁾이 Rat river에서 rhatannin이 단백질합성과정에 관련된 hepatic glutamine transaminase pathway를 향상시킨다고 했으며, 1988년 양등⁴¹⁾은 종대황 엑스가 CCl₄로 유발된 백서의 간 손상을 개선시켜 준다고 하였다.

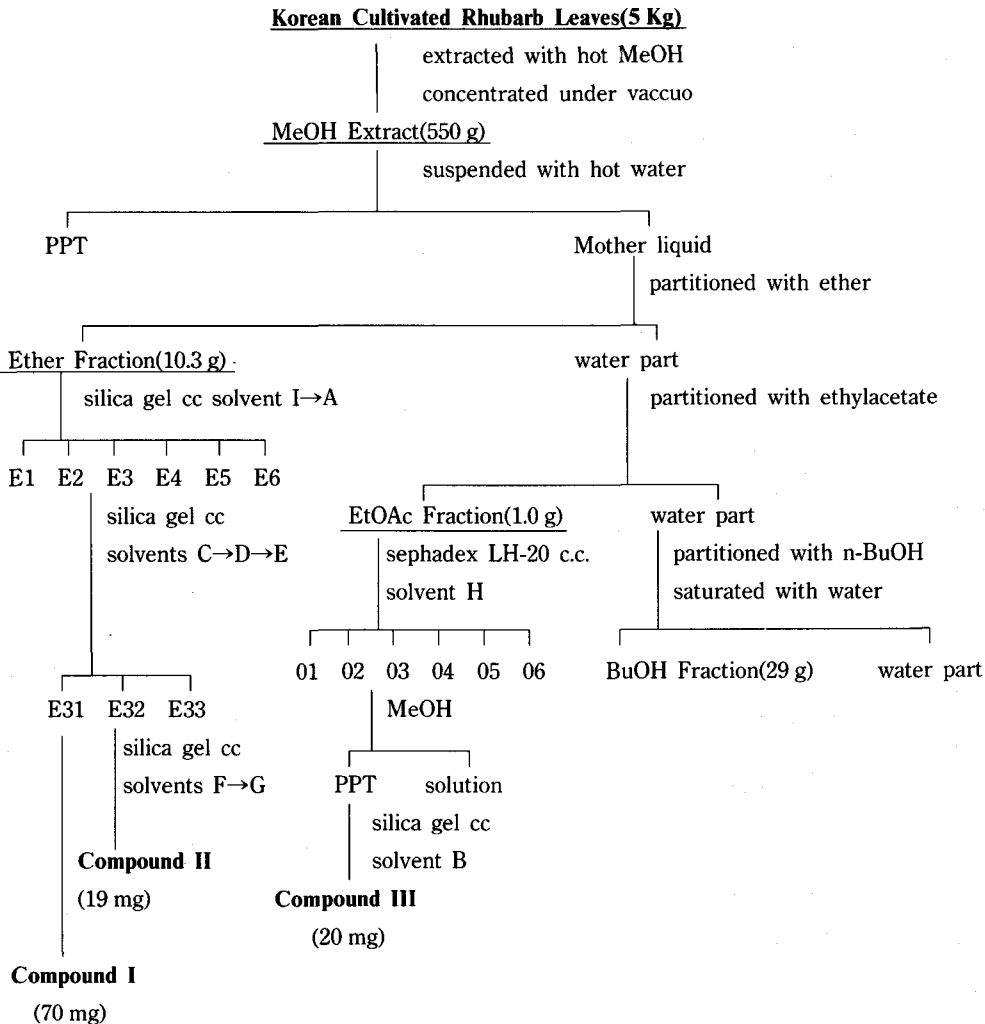
이와 같이 중국산 및 일본산을 중심으로 대황의 약효성분과 생리활성에 대해서 많은 연구가 진행되고 있으나 우리나라 각지에서 재배되고있는 대황에 대해서는 그 기원식물, 약효성분 및 생리활성등에 대한 체계적인 식물 분류학적 및 천연물 약품화학적 연구가 전혀 이루어지지 않고 있음에 착안하여 먼저 그 자원이 풍부한 한국산 재배 대황의 지상부에 대해서 일반 천연물약품화학적 접근으로 anthraquinone계 물질을 분리, 그 화학구조를 밝혀 화학분류학적 측면에서 한국산 재배 대황의 기원식물을 논하고 대황의 근경과의 상동성을 규명하여 대황의 자원생약으로 개발의 가능성을 기대하고자 우선 한국산 대황의 약효성분을 규명하기 위해 먼저 그 엽에 대한 천연물 약품화학적 연구에 착수하여, 대황엽의 MeOH 엑스의 Ether 분획에서 Compound I, II를 분리하였고, Ethyl acetate분획에서 Compound III를 분리하였다. 이들의 이화학적 실험과 IR, UV, NMR, Mass 등의 기기분석과 등의 소견으로 Compound I은 분자식 C₁₅H₁₀O₆ mp. 258~264°인 1,6,8-trihydroxy-2-methyl anthraquinone(emodin)으로, Compound II은 분자식 C₁₅H₁₀O₆ mp. 279~281°인 1,6,8-trihydroxy-3-hydroxymethyl anthraquinone (citreorosein), 또 한 Compound III는 분자식 C₂₁H₂₀O₁₀ mp. 199~202°인 emodin-8-O-β-D-glucopyranoside으로 확인 동정하였으며, 이들 성분은 한국산 재배대황엽에서 처음 분리 동정한 것이다.

실험방법

실험재료 및 기기—1991년 5월 충청북도 청주시 방에서 재배하는 대황잎을 채집하여 그 잎을 음건하여 세절한 다음 사용하였고, 사용기기로는 Electrothermal IA 8100, NIHON Bunko Infrared spectrophotometer, Shimadzu Seisakusho, Varian Cary-3 UV spectrophotometer, JEOL JUN-GSX 400(¹H-NMR), JEOL JUN-GSX 400(¹³C-NMR), HITACHI M-2000

double focusing Mass spectrophotometer, Jasco DIP-370 등이 이용되었다.

추출 및 분리—대황잎 5 kg을 MeOH 130 l로 수 욕상에서 3시간씩 3회 반복 추출하고, 이 추출액을 합하여 감압농축 후 MeOH 엑스 550 g을 얻었다. 여기에 열수 3.2 l를 넣고 진탕시킨 후 냉시켜과하여 얻은 여액을 ether 12 l로 5회 반복 추출한 후 수층을 다시 ethylacetate 12 l로 6회 반복 추출한 후 수층을 다시 수포화 n-BuOH 10 l로 5회 반복 추출하였다. 각



Scheme I—Extraction and Isolation of Constituents from the Cultivated Korean Rhubarb Leaves

Solvent A $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 80 : 20 : 2.5$

Solvent B $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 80 : 25 : 2.5$

Solvent C $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$

Solvent D $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1$

Solvent E $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 5 : 1$

Solvent F Benzene : EtOAc = 3 : 4

Solvent G Benzene : EtOAc = 1 : 5

Solvent H MeOH

분획을 각각 합하여 감압농축해서 ether 엑스 10.3 g, ethylacetate 엑스 1 g 및 n-BuOH 엑스 29 g을 얻었다(Scheme I).

Compound I, II의 단리—분획 E3를 silica gel column chromatography(ϕ 3 cm \times 60 cm, solvent; CHCl₃ : MeOH=100 : 5 \rightarrow 10 : 1 \rightarrow 5 : 1)를 실시하여 E31, E32, E33, E34의 fraction을 얻고 그 중 E31을 MeOH로 재결정하여 mp 225~228°의 홍색침전 compound I(70 mg)을 얻었으며, E32를 다시 silica gel column chromatography(ϕ 2 cm \times 50 cm, solvent; Benzene : EtOAc=3 : 4 \rightarrow 1 : 5)하여 mp. 225~228°의 홍색침전 compound II(19 mg)를 얻었다.

[Compound I의 물리화학적 성상]

mp.: 258~264°

HR-Mass Calcd. for C₁₅H₁₀O₅: 270.0527

IR: ν_{\max} cm⁻¹

3000~3600(OH), 1670(free C=O), 1630 (chelate C=O), 1614, 1593, 1560(aromatic C=C)

UV: λ_{\max} nm

EtOH: 221.0, 252.0, 266.0, 290.0, 437.0

EI-Mass(m/z): 270[M⁺], 242[M⁺-CO], 213, 185, 168

¹H-NMR: DMSO-d₆, δ

12.01(3H, m, OH), 7.52(1H, s, H-4), 7.19(1H, s, H-2), 7.72(1H, d, J=2.4 Hz, H-5), 6.57(1H, d, J=2.4 Hz, H-7), 2.42 (3H, s, CH₃)

¹³C-NMR: DMSO-d₆, δ (Table I)

[Compound II의 물리화학적 성상]

mp: 279~281°

HR-Mass Calcd. from C₁₅H₁₀O₆: 286.0476

IR: ν_{\max} cm⁻¹

3425(OH), 1665(free C=O), 1620(chelate C=O), 1600, 1560(aromatic C=C)

UV: λ_{\max} nm

EtOH: 222.0, 250.0, 266.0, 290.0, 436.0

EI-Mass(m/z): 286[M⁺], 258[M-CO]⁺, 257[M-CHO]⁺

¹H-NMR: DMSO-d₆, δ

12.12(3H, m, OH), 7.64(1H, s, H-4), 7.25(1H, s, H-2), 7.12(1H, d, J=2.4 Hz,

Table 1—¹³C-NMR spectral data of compound I, II(100 MHz, DMSO-d₆)

Carbon No.	emodin ⁴²⁾	Compound I	Compound II
1	161.40	161.31	164.41
2	108.44	108.80	107.84
3	148.53	148.11	152.74
4	108.12	108.71	108.80
5	124.16	123.98	120.70
6	165.42	165.53	165.62
7	120.52	120.34	117.01
8	164.45	164.36	161.37
9	189.40	189.53	189.59
10	181.40	181.18	181.33
4a	132.55	132.65	132.07
8a	113.17	113.21	114.03
9a	117.00	108.80	108.88
10a	134.82	134.94	135.08
-CH ₃	21.44	21.42	
-CH ₂ OH			61.94

H-5), 6.59(1H, d, J=2.4 Hz, H-7), 4.61 (2H, s, CH₂OH)

¹³C-NMR: DMSO-d₆, δ (Table I)

Compound III단리—Schem I의 방법으로 처리하여 얻은 EtOAc 엑스(1.0 g)을 sephadex LH-20 column chromatography(ϕ 3 cm \times 70 cm, solvent MeOH)를 실시하여 fr. O1~O7까지의 fraction한 후 fraction O3의 MeOH침전을 다시 silica gel column chromatography(ϕ 2 cm \times 70 cm, solvent CHCl₃ : MeOH : H₂O=80 : 20 : 2.5)하여 fr. O32와 O33를 감압농축한 후 O32는 MeOH로, O33는 H₂O로 재결정하여 mp. 246~248°의 홍색 결정 compound III(20 mg)을 얻었다.

[Compound III의 물리화학적 성상]

mp.: 199~202°

Anal. Calcd. for C₂₁H₂₀H₁₀: C, 58.2; H, 4.62

Found: C, 58.2; H, 4.63

IR: ν_{\max} cm⁻¹

3420(OH), 1670(free C=O), 1622(chelate C=O), 1596, 1565, 1475(aromatic C=C)

UV: λ_{\max} nm

EtOH: 202, 221, 284, 420

FD-Mass(m/z): 455[M+H+Na]⁺, 433[M+H]⁺, 270[M-Glc]⁺

Table II—¹³C-NMR spectral data of compound III(100 MHz, DMSO-d₆)

Carbon No.	emodin-Glucoside ¹²⁾	Compound III
1	161.8	161.6
2	124.9	124.1
3	146.6	146.8
4	119.2	119.1
5	108.9	108.3
6	166.4	164.3
7	109.7	108.3
8	161.5	161.0
9	185.9	186.3
10	182.5	182.1
4a	132.2	132.0
8a	114.7	114.4
9a	112.1	113.1
10a	136.5	136.4
1'	101.3	100.8
2'	73.4	73.2
3'	76.4	76.3
4'	69.6	69.4
5'	77.4	77.2
6'	60.7	62.4
-CH ₃	21.4	21.3

¹H-NMR: DMSO-d₆, δ

7.46(1H, s, H-4), 7.26(1H, d, J=2.2 Hz, H-5), 7.16(1H, s, H-2), 6.97(1H, d, J=2.2 Hz, H-7), 5.07(1H, d, J=7.6 Hz, anomeric proton), 2.41(3H, s, CH₃)

¹³C-NMR: DMSO-d₆, δ (Table II)

[Compound III의 가수분해]

Compound III 10 mg에 5% HCl과 Dioxan을 각각 5 ml씩 가해 수욕상에서 3시간 반응시킨 다음 중화하여 CHCl₃로 추출하여 당부와 비당부로 나눈 후 표준 품과 비교 TLC하여 비당부는 emodin으로, 당부는 glucose로 확인하였다.

결과 및 고찰

Compound I—Compound I mp 258~264°는 Borträger 반응에 양성을 나타내며 IR spectrum에서는 3000~3600(OH), 1670(free C=O), 1630(chelate C=O), 1614, 1593, 및 1560(aromatic C=C)cm⁻¹에서 강한 흡수대를 나타내었고,^{43,44)} UV spectrum에서는

221.0, 252.0, 266.0, 437.0 nm에서 강한 흡수대를 나타내어 anthraquinone유도체로 추정하였다.⁴⁵⁾ EI Mass에서 molecular ion peak가 m/z 270(M⁺)에서 나타났으며, m/z 242(M⁺-CO), 165 및 118의 fragment ion peak도 나타났다.

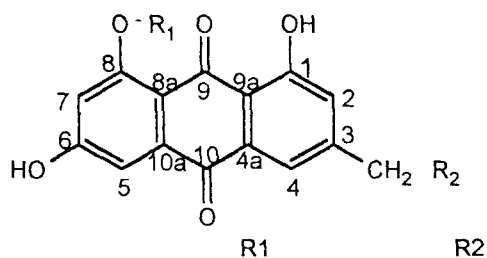
¹H-NMR spectrum⁴⁶⁾을 보면 δ 2.42 ppm에서 aromatic methyl signal이 singlet로 나타나고 있으며, chelated hydroxy기에 기인한 signal이 δ 12.09 ppm에서 나타나며, 4개의 aromatic ring의 proton중 δ 7.52, 7.19 ppm에서 singlet는 methyl기와 benzylic coupling함을 알 수 있었으며, δ 7.12와 6.57 ppm에서 J=2.4 Hz의 doublet는 서로 meta coupling함을 알 수 있었다.

이상의 기기분석 결과를 종합하여 Compound I는 분자식 C₁₅H₁₀O₅인 4,5,7-trihydroxy-2-methyl anthraquinone(emodin)으로 확인동정하였다.

Compound II—Compound II는 mp. 279~281°로 Borträger 반응에 양성을 나타내며 IR spectrum에서는 3425(OH), 1665(free C=O), 1620(chelated C=O), 1600, 1560(aromatic C=C)cm⁻¹에서 강한 흡수대를 나타내었고, UV spectrum에서는 222, 250, 266, 290 및 436 nm에서 강한 흡수대를 나타내어 anthraquinone유도체로 추정하였다. 고분해능 EI Mass에서 molecular ion peak가 m/z 286(M⁺)에서 나타났으며, m/z 258[M-CO]⁺, 257[M-CHO]⁺ fragment ion peak도 나타났으며, ¹H-NMR spectrum⁴⁷⁾을 보면 Compound I과 같이 7.64, 7.25 ppm에서 benzylic coupling하는 broad singlet와 7.12, 6.59 ppm에서 J=2.4 Hz로 meta coupling하는 두개의 proton을 관찰할 수 있었고, 4.61 ppm에서 singlet로 나타나는 2개의 수소는 aromatic ring에 결합된 benzylic alcohol signal로 추정되었고, ¹³C-NMR 및 DEPT spectrum에서도 benzylic alcohol signal로 증명되었다.

이상의 기기분석 결과를 종합하여 Compound II는 C₁₅H₁₀O₆인 1,6,8-trihydroxy-3-hydroxymethyl anthraquinone(citreorosein)으로 확인 동정하였다.

Compound III—Compound III는 mp. 199~202°, Borträger 반응에 양성을 나타내며 IR spectrum에서는 3420(OH), 1670(free C=O), 1622(chelated C=O), 1596, 1565, 1475(aromatic C=O), 1070, 1020 (sugar alcohol)cm⁻¹에서 강한 흡수대를 나타내었고,



Compound I
Compound II
Compound III

	R1	R2
Compound I	H	H
Compound II	H	OH
Compound III	Glc	H

문헌

Compound III는 C₂₁H₂₀O₁₀인 emodin-8-O-β-D-glucopyranoside임을 확인 동정하였다.

이상의 화합물은 한국산 대황엽에서는 처음 분리된 성분으로서 생약학 및 천연물 약품화학의 분야에서 학문적 의의가 있다고 사료된다.

UV spectrum에서는 202, 221, 284, 420 nm에서 강한 흡수대를 나타내어 anthraquinone glycoside로 추정하여 산 가수분해를 실시하여 당부는 glucose를 비당부는 각종 기기분석을 통하여 Compound II와 일치하였고 따라서 Compound III는 emodin의 배당체임을 추정할 수 있었다. FD-Mass에서 cationized molecular ion peak([M+H+Na]⁺)가 m/z 455에서 나타났으며, molecular ion peak(M+H)⁺가 m/z 433에서 나타나 1 mole의 glucose가 emodin에 결합되어 있음을 추정할 수 있었다.

glucose의 결합위치에 있어서 Compound I과 Compound III의 aromatic proton의 chemical shift의 차를 계산한 결과 H-7의 chemical shift차가 0.4 ppm으로서 glucose는 emodin의 8번위치에 결합되어 있음을 알 수 있었고,⁴⁸⁾ anomeric proton의 coupling constant가 J=7.7 Hz로 나타나 β 결합함을 알 수 있었다.

이상의 기기분석 결과를 종합하여 Compound III은 anthraquinone계 물질로 C₂₁H₂₀O₁₀인 emodin-8-O-β-D-glucopyranoside로 확인동정하였다.

결론

우리나라 재배대황의 약효성분에 관한 천연물 약품화학적 방법으로 연구를 실시하여 엽의 MeOH 엑스의 Ether 엑스에서 2종, EtOAc에서 1종의 anthraquinone계 화합물을 분리하였다. 그 중 Ether 엑스에서 분리된 Compound I은 C₁₅H₁₀O₅인 4,5,7-trihydroxy-2-methyl anthraquinone(emodin)이고, Compound II는 C₁₅H₁₀O₆인 1,6,8-trihydroxy-3-hydroxymethyl anthraquinone(citrosein), 또한 Com-

- 1) 陸昌洙: 韓國藥品植物資源圖鑑, 158 (1981).
- 2) 小學觀: 中藥大辭典(第三卷), 1633-1639 (1985).
- 3) 藥品植物學研究會: 新藥品植物學, 248-251 (1991).
- 4) 高木敬次郎 等: 和漢藥物學, 小學觀, 229-235 (1985).
- 5) K. Kanoko, N. Yoshida, M. Tanaka: Studies on the Breeding and Cultivation of Rhubarb, *Rheum palmatum* L. I, The producton of the Multiple Plants from "Hokkaidaio" by Meristem Tip culture, *Shoyakugaku Zasshi*, **40**(4) 401-405 (1986).
- 6) 許俊: 國譯增補東醫寶鑑, 南山堂, 1204 (1981).
- 7) 韓大錫 等: 本草學, 東明社, 83-85 (1962).
- 8) 陸昌洙 等: 韓藥學, 東明社, 206-220 (1992).
- 9) K. S. Khetwal, R. P. Pathak: Active Anthraquinoids from *Rheum webbianum* Royle, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**(3), 227(1988).
- 10) M. Uuchibayshi, T. Matsuoka: Aloe-emodin(Notes), *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 234-236 (1961).
- 11) H. Okebe, K. Matsuo, I. Noshioka: Studies on Rhubarb(*Rhei Rhizoma*) II, Anthraquinone Glycosides, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**(6), 1254-1260 (1973).
- 12) M. Rawat *et al*: Anthraquinone glycosides from *Rheum moorcroftianum*. *Pharmazia*, **44**, 509-510 (1989).
- 13) L. Holzschuh, B. Kopp, W. Kubelka: Phycion-8-O-β-D-Gentiobioside, a New anthraquinone Glycoside from Rhubarb Roots, *Planta medica*, **46**, 159-161 (1982).
- 14) T. Yamagishi, M. Nishizawa, M. Ikura, K. Hikichi, G. Nonaka, I. Nishioka: New Laxative Constituents of Rhubarb, Isolation and Characterization of Rheinoides A, B, C and D., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(8), 3132-3138 (1987).
- 15) M. Miyamoto, S. Imai, M. Shinohara, S. Fusioka: Studies on the Purgative Substance I, Isolation of sennoside A, One of the Most Active Principlles from Rhubarbs, *Yakugaku Zasshi*, **87**(9), 1040-1043

- (1967).
- 16) M. Miyamoto, S. Imai, M. Shinohara, S. Fusioka: Investigation of RhubarbII, Isolation of Sennoside E. a new Purgative Compound, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**(3), 621-622 (1972).
 - 17) H. Oshio, S. Imai, S. Fujioka, T. Sugawara, M. Miyamoto: Investigation of Rhubarb III, New Purgative Constituents, Sennoside E and F., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**(4), 823-831 (1974).
 - 18) H. Oshio: Investigation of sennoside D, Citreoseiini and Laccic acid., *Shoyakugaku Zasshi.*, **32**(1), 19-23 (1978).
 - 19) A. Yaki, Y. Koizumi, I. Nishioka: Studies on Rhubarb(Rhei Rhizoma) I. Stilbene Derivvatives from "Dodaioo"(Chinese Inferior Rhubarb), *Shoyakugaku Zasshi.*, **25**(1), 52-54 (1971).
 - 20) G. Nonaka, M. Minami, I. Nishioka: Studies on Rhubarb(Rhei rhizoma)III, Stilbene Glycosides, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**(9), 2300-2305 (1977).
 - 21) Y. Kashiwada, G. Nonaka, I. Nishioka: Studies on Rhubarb(Rhei rhizoma)IV, Isolation and Characterization of Stilbene, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(9), 35 01-3517 (1984).
 - 22) Y. Kashiwada, G. Nonaka, I. Nishioka, M. Nishizawa, T. Yamagishi: Studies on Rhubarb(Rhei rhizoma)X IV, Isolation and Characterization of Stilbene Glycosides from Chinese Rhubarb, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**(4), 1545-1549 (1988).
 - 23) M. Tsuboi, M. Minami, G. Nonaka, I. Nishioka: Studies on Rhubarb(Rhei rhizoma)IV, Naphthalene Glycosides, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**(10), 2708-2712 (1977).
 - 24) S. Shibutani, T. Nagasawa, T. Kokazawa, H. Oura: Effect of Rhubarb(Rhei Rhizoma) Extract on Urea Nitrogen and Amino Acid Metabolism after the Administration. *Yakugaku Zasshi*, **100**(4), 434-442 (1980).
 - 25) T. Nagasawa, S. Shibutani, H. Oura, Y. Shoyama, I. Nishioka: Effect of Extract from Rhei Rhizoma on Urea-nitrogen Concentration in Rat Serum., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**(6), 1736-1739 (1980).
 - 26) S. Shibutani, T. Nagasawa, H. Oura, G. Nonaka, I. Nishioka: Mechanism of Blood Urea Nitrogen-decreasing Activity of Rhatannin from Rhei Rhizoma in the Rat I., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(7), 2378-2385 (1983).
 - 27) 大浦彦吉, 長澤哲郎, 西岡五夫 等: 絶食ラットにおける 大黃ならびに rhatanninの 血中尿素窒素 および 尿中 3-methyl histidine 量に 及ぼす 影響醫學の あゆみ 126(106), 837-839 (1983).
 - 28) 大浦彦吉, 横澤降子, 長澤哲郎, 鄭平東 等: 大黃の 生化学 現代東洋醫學, **4**(4) 56-61, (1983).
 - 29) T. Nagasawa, P. D. Zheng, H. Oura, M. Fukase, F. Koizumi, I. Nishioka: Effect of Extract from Rhei Rhizoma on Adenine-Induced Renal Failure in Rat., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(8), 2762-2768 (1980).
 - 30) T. Nagasawa, P. D. Zheng, H. Oura, I. Nishioka: Urine Composition in Rats with Adenine-Induced Renal Failure during Treatment with Rhubarb Extract., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(1), 205-212 (1984).
 - 31) T. Nagasawa, N. Suzuki, P. D. Zheng, H. Oura, M. Fukase, F. Koizumi, I. Nishioka: Effect of Orally
 - 32) T. Tokozawa, S. Miyakawa, H. Oura, K. Kaneko, I. Nishioka: Effect of Extract from Rhei Rhizoma on Dietry Hyperazotemia in Rats., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(10), 4233-4237 (1986).
 - 33) T. Tokozawa, N. Suzuki, H. Oura, G. Nonaka, I. Nishioka: Effect of Extract Obtained from Rhei Rhizoma in Rats with Chronic Renal Failure., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(11), 4718-4723 (1986).
 - 34) K. Terasawa, M. Kimura, N. Kakuragawa, Y. Uchiyama, K. Toriizuka, M. Ueno, I. Horikoshi: Effect of Aannnti-"Oketsu" Druugs on Blood Coagulation and Fibrinolysis. *Yakugaku Zasshi*, **103** (30) 313-318 (1983).
 - 35) T. Nagasawa, S. Shibuta, H. Oura: Effect of Kanpo-Priscription on the Rat Serum Constituents after the Administration I., *Yakugaku Zasshi*, **98** (12), 1642-1650 (1978).
 - 36) T. Nagasawa, S. Shibutani, H. Oura: Effect of Crude Drugs on Rat Serum Constituents after the AdministrationII., *Yakugaku Zasshi*, **99**(1), 71-77 (1979).
 - 37) T. Kosuge, H. Ishida: Studies on Active Substances in The Herbs Used for Oketsu ("Stagnant Blood" in chinese Medicine IV.) On the Anticoagulative nn Principle in Rhei Rhizoma., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(4), 1503-1506 (1985).

- 38) X. Wanng, M. Hattori, K. Toriizuka, K. Terasawa, Z. Lou, T. Namba: Pharmacognotal Studies on chine Crude Drug Da-Huang(Rhubarb)(V). Effect of Aqueous Extracts on Rheum Species on Human Platelet Aggregation., *Shoyakugaku Zasshi*, **45**(1), 57-61 (1991).
- 39) M. Chandhari, G. K. Jain, J. P. Sarin, N. M. Khanna: Spasmolytic Principle from *Rheum webbianum* Rolyle. *Indian Journal of chemistry*, **22B**, 1163-1164 (1983).
- 40) T. Nagasawa, H. Oura, G. Nonaka, I. Nishioka: Effect of Rhatannin on Glutamine Metabolism in Rat Liver, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(7), 2937-2934 (1986).
- 41) D. S. Yang, W. K. Whang, I. H. Kim: Effect of Concurrent Administration of Rheum undulatum extract and Glutathion on CCl₄-induced Liver Lesion in Rats, *Chung-Ang J. Pharm. Sci.*, **7**, 25-35 (1993).
- 42) M. Tamano, J. Koketsu: Isolation of hydroxyanthrones from the roots of *Rhumex acetosa* Agric. Biol., *Chem.*, **46**(7), 1913-1914 (1982).
- 43) A. W. K. Chan, W. D. Crow: Chemical constituents of *Eriococcus confusus*, *Aust. J. Chem.*, **19**, 101 (1966).
- 44) H. Bloom, L. H. Briggs, B. Cleverley: Physical properties of Anthraquinone and its derivatives, *J. C. S.* 178-185 (1959).
- 45) S. Kitanaka, F. Kimura, M. Takido: Studies on Constituents of the seeds of *Cassia obtusifolia*, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(3), 1274-1276 (1985).
- 46) S. B. Kalidhar: Location of glycosylation and alkylation sites in Anthraquinones ¹H-NMR, *Phytochemistry*, **28**(9), 2455-2458 (1989).
- 47) Y. Kimura, M. Kozawa, K. Baba, K. Hata: New Constituents of Roots of *Polygonum cuspidatum*, *Planta Medica*, **48**, 164-168 (1983).
- 48) H. J. Banks, D. W. Cameron, M. J. Glossley: Chemistry of the Coccoidea IV, *Aust. J. Chem.*, **29**, 22 31-2245 (1976).