

BUXUS ALKALOIDS

# 黄杨碱与

# 心脑血管疾病

梁秉文 张正行 方泰惠 主编



化学工业出版社  
生物·医药出版分社



# 黄杨碱

## 心脑血管疾病

黄杨碱 黄杨碱 黄杨碱 黄杨碱

© 2018 黄杨碱

# 黄杨碱与 心脑血管疾病

梁秉文 张正行 方泰惠 **主编**



化学工业出版社

生物·医药出版分社

· 北 京 ·

本书对黄杨碱四十年研究进行了综述,系统讲述了黄杨生物碱国内外研究进展概况、黄杨生物碱与环维黄杨星 D 提取分离研究及各种剂型研究、质量研究、药理毒理学研究、药代动力学研究、黄杨宁片临床研究等内容。全书内容翔实、涵盖面广,系统全面地阐述了四十年来对黄杨的研究详情,为中药创新药的研究提供了清晰的研究思路与翔实的研究方法,具有较强的理论性、科学性及可操作性。

本书可供从事新药研发的科研人员及临床药学研究人员参考。

## 图书在版编目(CIP)数据

黄杨碱与心脑血管疾病/梁秉文,张正行,方泰惠主编. —北京:化学工业出版社,2011.7  
ISBN 978-7-122-11663-5

I. 黄… II. ①梁…②张…③方… III. ①生物碱-应用-心脏血管疾病-药物治疗-研究②生物碱-应用-脑血管疾病-药物治疗-研究 IV. ① R540.5 ② R743.05 ③ O629.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 129178 号

---

责任编辑:陈燕杰

文字编辑:李 瑾

责任校对:郑 捷

装帧设计:关 飞

---

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市万龙印装有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 26½ 字数 532 千字 2011 年 11 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价:98.00 元

版权所有 违者必究

发掘祖国医药遗产，  
创制新药，造福人类

彭司勋

中国工程院院士、中国药科大学教授彭司勋题词

黄杨木开反时  
研究，丰富中医  
药理论

解放军总医院  
老年心血管病研究所  
王士雯

中国工程院院士、解放军总医院老年心血管病研究所所长王士雯题词

# 编写人员名单

主 编 梁秉文 张正行 方泰惠  
副主编 杭太俊 许 立 文红梅 陆 瑜 刘维刚  
编写人员 (按姓氏笔画排列)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 王 召 | 王 洋 | 王乃婕 | 王学斌 | 王海华 |
| 王惠娜 | 文红梅 | 方泰惠 | 邓 兰 | 冯 芳 |
| 刘 名 | 刘 洁 | 刘中博 | 刘维刚 | 刘新国 |
| 许 立 | 杜 丰 | 李 伟 | 邱明华 | 狄 斌 |
| 张正行 | 陆 瑜 | 陈 斌 | 陈丙跃 | 杭太俊 |
| 周莉玲 | 赵 宣 | 侯晓清 | 袁厚亮 | 徐 立 |
| 徐立华 | 徐新军 | 高建义 | 黄 衡 | 黄文哲 |
| 阎玉鑫 | 梁 卫 | 梁 涛 | 梁秉文 |     |

# 前 言

黄杨研究始于 1969 年，四十年来学者主要对黄杨有效部位黄杨碱（黄杨生物碱、黄杨宁）及黄杨单体有效成分环维黄杨星 D 进行了系统的全面的研究，本研究 1993 年获得国家发明三等奖，1987 年获军队科技进步二等奖，黄杨宁及黄杨宁片被批准上市，获得了社会与经济效益，黄杨宁及其片剂已载入 2010 年《中华人民共和国药典》；黄杨有效单体及其衍生物研究先后获得了江苏省科技厅及北京市科委等省市的大力支持，分别立项并给予了研发经费的资助，使得研究不断深入获得了可喜的进展，四十年来共获奖励项目 12 项，相关技术鉴定成果 7 项，发明专利 6 个，黄杨有效部位黄杨碱及黄杨有效单体环维黄杨星 D 均具有自主知识产权，属于中药创新性研究，它的特点是从单味中药提取，经过全面系统的成分预试，进行有效部位、有效单体成分研究，并经药理毒理实验及临床应用验证了对心脑血管疾病的作用，是一项重大发明与发现，是发掘中医药宝库的一项重要贡献，是推进中药现代化研究的一个成功范例。本书是集中参加研究黄杨碱与环维黄杨星 D 的广大科技人员将自己的研究成果贡献出来，为继续深入研究黄杨的同行提供借鉴，给从事中药现代化研究的人员一个启示。从事中药创新药研发是一个艰苦的、漫长的研究过程，它不是一个人的力量所能完成的，是靠一个团队、一个集体，要有国家的资助、单位的支持、研究人员的拼搏才会出现重大创新成果的结晶。

本书共分九章，其内容包括黄杨生物碱国内外研究概况；黄杨生物碱与环维黄杨星 D 提取分离研究；黄杨宁与环维黄杨星 D 剂型研究；黄杨生物碱的质量研究；黄杨生物碱及其有效成分环维黄杨星 D 的药理毒理学研究；环维黄杨星 D 的动物药代动力学研究；黄杨宁人体药代动力学研究；黄杨宁片临床研究；环维黄杨星 D 衍生物及生理活性研究等。内容丰富而且相当系统全面，内容新颖，许多内容都是未发表的研究人员的实验经验总结，理论价值和实用价值较大，本书出版后，希望能对中药现代化产生一定的积极作用。

该书撰写由于时间仓促，编写人员水平有限，书中疏漏之处在所难免，望广大读者批评指正。

梁秉文

2011 年 1 月



# 目 录

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| <b>第一章 黄杨生物碱国内外研究进展概况</b>       | 1  |
| 一、化学结构特点及其波谱学特征                 | 2  |
| 二、结构测定与谱学特征                     | 6  |
| 三、化学结构及其资源分布                    | 8  |
| 四、结构修饰与生物活性                     | 17 |
| 参考文献                            | 20 |
| <b>第二章 黄杨生物碱与环维黄杨星 D 提取分离研究</b> | 25 |
| 一、黄杨化学成分预试                      | 26 |
| 二、黄杨有效部位生物碱提取分离方法               | 28 |
| 三、小叶黄杨不同部位中黄杨宁含量研究              | 37 |
| 四、环维黄杨星 D 化学结构确定                | 37 |
| 五、环维黄杨星 D 的物理性质                 | 38 |
| 参考文献                            | 38 |
| <b>第三章 黄杨宁与环维黄杨星 D 剂型研究</b>     | 39 |
| <b>第一节 黄杨宁片研究</b>               | 40 |
| 一、处方                            | 40 |
| 二、制备工艺                          | 40 |
| 三、含量测定                          | 40 |
| <b>第二节 复方黄杨宁滴丸研究</b>            | 41 |
| 一、剂型选择的依据                       | 41 |
| 二、制剂处方研究                        | 41 |
| 三、质量研究                          | 43 |
| 四、质量标准的制定                       | 45 |
| 五、稳定性研究                         | 47 |
| 六、药效学研究                         | 47 |
| 七、急性毒性、长期毒性试验研究                 | 47 |
| 八、说明书的制定                        | 48 |
| <b>第三节 环维黄杨星 D 渗透泵控释片研究</b>     | 48 |
| 一、处方工艺研究                        | 49 |
| 二、质量研究                          | 54 |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| 三、稳定性研究 .....                  | 61        |
| 四、动物药代动力学研究 .....              | 64        |
| <b>第四节 环维黄杨星 D 微丸研究 .....</b>  | <b>68</b> |
| 一、制备方法 .....                   | 68        |
| 二、粉体学性质的质量评价 .....             | 68        |
| 三、优化工艺研究 .....                 | 69        |
| 四、溶出度的测定 .....                 | 70        |
| <b>第五节 环维黄杨星 D 注射剂研究 .....</b> | <b>71</b> |
| 一、处方、工艺及处方依据 .....             | 72        |
| 二、处方筛选 .....                   | 72        |
| 三、中试研究 .....                   | 76        |
| 四、质量标准研究 .....                 | 76        |
| 五、质量标准起草说明及草案 .....            | 84        |
| <b>第六节 黄杨宁经皮给药系统的研究 .....</b>  | <b>86</b> |
| 一、药物经皮渗透特性研究 .....             | 86        |
| 二、处方工艺研究 .....                 | 89        |
| 三、体外释放度研究 .....                | 101       |
| 四、体外评价研究 .....                 | 104       |
| 五、药物代谢动力学研究 .....              | 106       |
| 参考文献 .....                     | 116       |

## **第四章 黄杨生物碱的质量研究**..... 117

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>第一节 黄杨生物碱的总量测定法 .....</b>       | <b>119</b> |
| 一、非水溶液高氯酸滴定法 .....                 | 119        |
| 二、酸性染料比色法 .....                    | 119        |
| <b>第二节 黄杨生物碱的成分测定与检查研究 .....</b>   | <b>123</b> |
| 一、有关生物碱的 TLC 检查法 .....             | 123        |
| 二、环维黄杨星 D 有关生物碱的 HPLC 检查法 .....    | 125        |
| 三、黄杨生物碱成分研究总结 .....                | 158        |
| <b>第三节 黄杨生物碱主要单体的制备研究与鉴定 .....</b> | <b>159</b> |
| <b>第四节 黄杨生物碱提取分离及其盐酸盐制备 .....</b>  | <b>185</b> |
| 一、黄杨碱的制备 .....                     | 186        |
| 二、黄杨碱盐酸盐的制备 .....                  | 187        |
| 三、黄杨碱盐酸盐的组成 .....                  | 187        |
| 参考文献 .....                         | 188        |

## **第五章 黄杨生物碱及环维黄杨星 D 的药理毒理学研究**..... 189

|                        |            |
|------------------------|------------|
| <b>第一节 药理学研究 .....</b> | <b>190</b> |
|------------------------|------------|

|                        |            |
|------------------------|------------|
| 一、对心肌的正性肌力作用 .....     | 190        |
| 二、抗心律失常与对心肌电生理作用 ..... | 193        |
| 三、抗心肌缺血作用 .....        | 200        |
| 四、抗脑缺血作用 .....         | 228        |
| 五、其他作用 .....           | 233        |
| <b>第二节 毒理学研究 .....</b> | <b>234</b> |
| 一、基础毒性研究 .....         | 234        |
| 二、器官毒性研究 .....         | 248        |
| 三、特殊毒性研究 .....         | 281        |
| 参考文献 .....             | 282        |

## **第六章 环维黄杨星 D 的动物药物代谢动力学研究——— 285**

|                                                  |            |
|--------------------------------------------------|------------|
| <b>第一节 药物在大鼠体内的药代动力学研究 .....</b>                 | <b>286</b> |
| 一、大鼠血浆中环维黄杨星 D 的 HPLC-ESI-MS (TOF) 测定方法学研究 ..... | 286        |
| 二、环维黄杨星 D 在大鼠体内的药代动力学研究 .....                    | 293        |
| <b>第二节 药物在大鼠体内的分布研究 .....</b>                    | <b>297</b> |
| 一、组织样品中环维黄杨星 D 的 HPLC-MS 测定方法学研究 .....           | 297        |
| 二、环维黄杨星 D 在大鼠体内的组织分布研究 .....                     | 305        |
| <b>第三节 药物在大鼠体内的排泄研究 .....</b>                    | <b>308</b> |
| 一、尿、粪及胆汁样品中环维黄杨星 D 的测定方法学研究 .....                | 308        |
| 二、环维黄杨星 D 在大鼠体内的排泄研究 .....                       | 311        |
| <b>第四节 药物在大鼠体内的代谢产物研究 .....</b>                  | <b>314</b> |
| 一、大鼠粪便中环维黄杨星 D 代谢产物的寻找、分离与鉴定 .....               | 314        |
| 二、大鼠胆汁中环维黄杨星 D 代谢产物的研究 .....                     | 323        |
| 三、大鼠尿液中环维黄杨星 D 代谢产物的研究 .....                     | 328        |
| 四、环维黄杨星 D 在大鼠肝微粒体中的代谢转化研究 .....                  | 330        |
| <b>第五节 药物与大鼠血浆蛋白结合率的研究 .....</b>                 | <b>334</b> |
| <b>第六节 药物在 Beagle 犬体内的药代动力学研究 .....</b>          | <b>338</b> |
| 一、Beagle 犬血浆样品中环维黄杨星 D 的 HPLC-MS 测定方法学研究 .....   | 338        |
| 二、环维黄杨星 D 在 Beagle 犬体内的药代动力学研究 .....             | 342        |
| 参考文献 .....                                       | 344        |

## **第七章 黄杨宁及环维黄杨星 D 的人体药代动力学研究——— 346**

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>第一节 黄杨宁口腔速崩片人体药代动力学研究 .....</b> | <b>347</b> |
| 一、试验设计 .....                       | 347        |
| 二、检测条件与样品处理方法 .....                | 348        |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 三、药代动力学参数                       | 348 |
| 四、生物等效性评价结果                     | 349 |
| 五、结论                            | 349 |
| <b>第二节 黄杨宁缓释片人体药代动力学研究</b>      | 349 |
| 一、实验设计                          | 349 |
| 二、方法与结果                         | 350 |
| 三、结论                            | 352 |
| <b>第三节 注射用环维黄杨星 D 人体药代动力学研究</b> | 354 |
| 一、试验设计                          | 354 |
| 二、检测条件与样品处理方法                   | 355 |
| 三、统计学处理                         | 355 |
| 四、结果                            | 356 |
| 五、结论                            | 358 |
| 参考文献                            | 359 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| <b>第八章 黄杨宁片临床研究</b> | 360 |
| 一、黄杨宁片治疗心脑血管病的临床评价  | 361 |
| 二、黄杨宁片的毒副反应及禁忌证     | 367 |
| 三、用法用量              | 368 |
| 四、典型病例              | 368 |
| 五、临床小结              | 370 |
| 参考文献                | 370 |

|                                         |     |
|-----------------------------------------|-----|
| <b>第九章 环维黄杨星 D 衍生物及生理活性研究</b>           | 371 |
| <b>第一节 环维黄杨星 D 化学结构改造研究</b>             | 372 |
| 一、改造目的                                  | 372 |
| 二、设计原理                                  | 373 |
| 三、合成工艺与结构鉴定研究                           | 377 |
| 四、生理活性研究                                | 383 |
| 五、新药研发前景                                | 386 |
| <b>第二节 环维黄杨星 D 经聚乙二醇 (PEG) 化学结构修饰研究</b> | 387 |
| 一、合成方法研究                                | 389 |
| 二、生物活性研究                                | 394 |
| 参考文献                                    | 398 |

|                      |     |
|----------------------|-----|
| <b>后记</b>            | 400 |
| 一、黄杨碱研究回顾            | 400 |
| 二、《黄杨碱与心脑血管疾病》专著内容简介 | 408 |

## 第一章

# 黄杨生物碱国内外研究进展概况

- 一、化学结构特点及其波谱学特征
- 二、结构测定与谱学特征
- 三、化学结构及其资源分布
- 四、结构修饰与生物活性

黄杨科 (Buxaceae) 黄杨属 (*Buxus*) 植物, 国外研究较多的有 *Buxus sempervirens* L., *B. microphylla* Sieb. et Zucc. var. *sinica* Rebd. Et wils., *B. microphylla* Sieb. et Zucc. var. *suffrutieosa* Makino, *B. balearica* willq., *B. koreana*. Nakai, *B. mala yana* Riq1, *B. balearica* Lam. 等。特别是锦熟黄杨 *Buxus sempervirens* L. 自古以来在国外即用于医药。远在中世纪时已用于治疗许多疾病, 包括皮肤病、性病等。19 世纪时, 其提取液又因用于治疗疟疾而得名。20 世纪 40 年代及 1956 年报道 *B. balearica* 的酒精提取液及锦熟黄杨的总碱能抑制血清胆碱酯酶及扩张周围血管而产生降压作用。1953 年美国发现锦熟黄杨总碱对 19 种微生物有抑菌作用 (有效浓度只需  $0.16 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ )。1958 年美国发表专利, 将锦熟黄杨总碱做成口服及局部应用的单味或复方制剂以治疗结核病。

黄杨科 (Buxaceae) 黄杨属 (*Buxus*) 植物在我国产 17 种及几个亚种和变种。本属植物富含生物碱, 被称为黄杨生物碱 (*Buxus Alkaloids*); 国外学者一般将这类化合物的综述放在甾体生物碱 (*Steroid Alkaloids*) 部分。该属不少植物是有名的中草药, 进入市场的心血管药物黄杨宁、冠安片等就是从黄杨研制开发出来的。这个属的化学成分国外研究较多, 国内关于黄杨生物碱的研究概况综述较少, 为便于黄杨生物碱的研究及黄杨属植物的开发利用, 本文将对黄杨生物碱的化学结构、生理活性研究及国产黄杨属植物资源进行简要概述。

## 一、化学结构特点及其波谱学特征

天然生物碱化学发展初期, 黄杨生物碱发现数量十分有限, 对其生源合成途径了解不多, 其化学结构被作为甾体衍生物认识, 直到近期逐步以降三萜生物碱类型描述。结构上突出特征是: 在孕甾烷母核上明显带有环阿尔廷烷三萜特征:  $C_4$  上连接有 2 个甲基,  $C_{14\alpha}$  带 1 个甲基,  $C_{19}$  与  $C_9$  形成环丙烷, 一部分或  $C_{10}$  与  $C_9$  键断裂, B 环扩成七元环, 并形成这两大类结构的大量衍生物。根据这一 B 环结构特点, 环孕甾烷生物碱可以分为两大类型。

①  $9\beta, 19$ -环-4, 4,  $14\alpha$ -三甲基-5 $\alpha$ -孕甾烷 ( $9\beta, 19$ -cyclo-4, 4,  $14\alpha$ -metyl-5 $\alpha$ -pregnane) (A 型系列)。

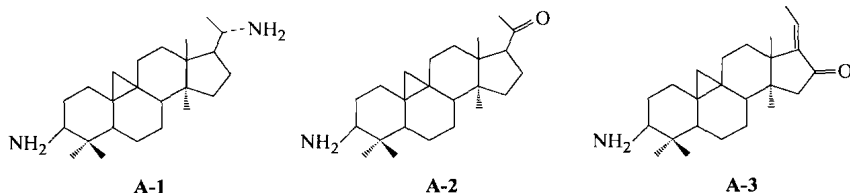
② 移-9(10 $\rightarrow$ 19)-4, 4,  $14\alpha$ -三甲基-5 $\alpha$ -孕甾烷 [ $\text{abeo-}9(10\rightarrow 19)\text{-}4, 4, 14\alpha\text{-trimethyl-}5\alpha\text{-pregnane}$ ] (B 型系列)。

而从含氮原子的位置来划分, 则可以分为三大类型: ①  $C_3$  和  $C_{21}$  两边都有含 N 取代基; ②  $C_3$  有含 N 取代基, 而侧链为 20-酮及其衍生物; ③  $C_{21}$  有含 N 取代基, 母核骨架上为 3-酮及其衍生物。除了个别变形的结构外, 环孕甾烷生物碱的结构都是以上两大特点组合形成的。为便于讨论, 将黄杨生物碱分为 A-1~N-3 计 14 个母体结构类型, 根据  $C_3$  和  $C_{21}$  上含 N 取代基的情况, 结构类型 C~M 分列入 A 型、B 型中讨论其结构特点。结构分类仍按母核及骨架特点分为以下 3 个类型为主。

## 1. 9 $\beta$ ,19-环-4,4,14 $\alpha$ -三甲基-5 $\alpha$ -孕甾烷 (A 型及其衍生物)

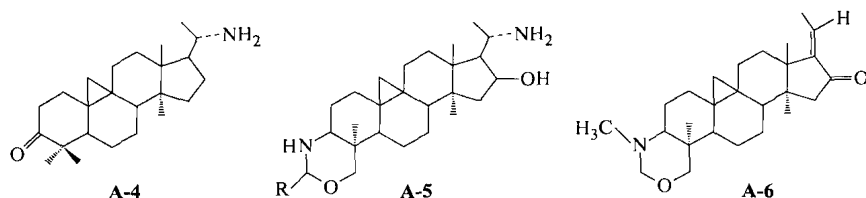
A-1 型: C<sub>9 $\beta$</sub> -C<sub>19</sub> 位成三元环, C<sub>3</sub> 和 C<sub>21</sub> 位均有含氮基团取代。这类化合物中包含了 A 型母核上各个位置上具有双键和各种取代的情况, 还包括 C<sub>4</sub> 上去甲基及 29-甲基去氢后形成 4 位亚甲基取代的情形。

A-2 型: 分别为 A 型母核具 20-酮衍生物; 存在  $\Delta^{18(17)}$  烯键与 20-酮共轭, 也是一类特征结构。

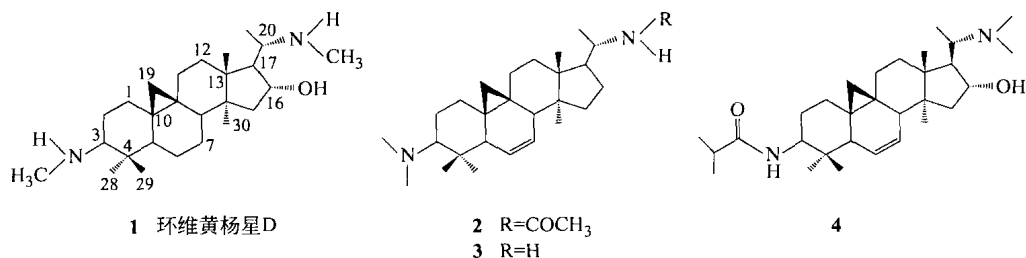


A-3 型: 是 A 型骨架存在  $\Delta^{17(20)}$  与 16-酮形成  $\alpha,\beta$ -不饱和酮的一类特殊衍生物, 此类生物碱较少。

A-4 型: 分别为 A 型母核具有 3-酮取代的衍生物, F 型中常有 C<sub>1(2)</sub> 脱氢成烯, 使化合物具有  $\alpha,\beta$ -不饱和酮的结构。

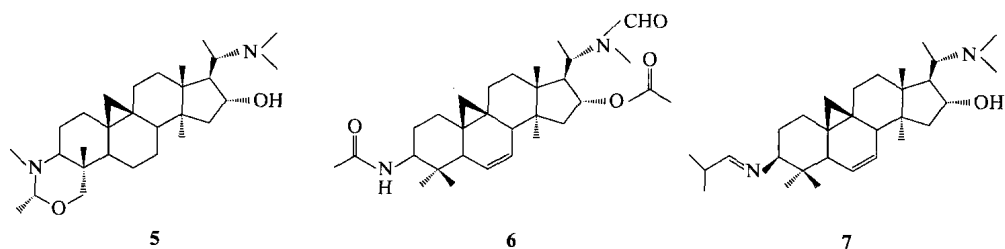


A-5、A-6 型: 分别为 A-1、A-2 型的衍生物, 其特点是 C<sub>29</sub>-OH 与 3-N—CH<sub>3</sub> 形成六元杂环化合物。

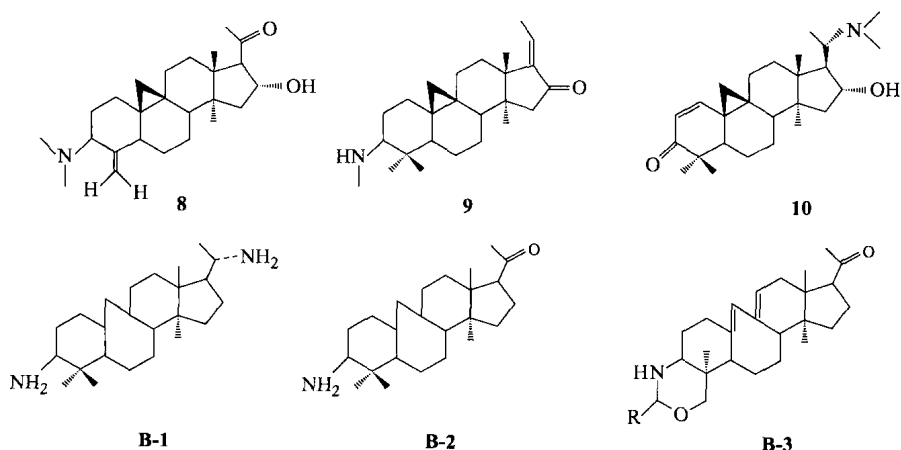


梁秉文等从黄杨木 (*Buxus macrophylla*) 分离的环维黄杨星 D (1, Cycloviobuxine D), 活性显著, 是典型的 9 $\beta$ ,19-环甾生物碱, 带有 C<sub>16</sub>-OH 也是常见的取代。我们从雀舌黄杨中分离的雀舌黄杨碱 D~E (Buxbodine D~E, 2~3) 就是典型的 A 型结构; 从黄杨木中分离的小叶黄杨素 C~D (Buxmicrophylline C~D, 4~5) 则分别为 A-1、A-5 型结构, 环黄杨酰胺 (Cycloprotobuxinamine, 6) 属于甲酰胺类生物碱, 黄杨木定 (Buxmicrophylline A, 7) 则具有亚胺类化合物, 经

X 射线单晶衍射分析确定的结构。



Choudhary M. Iqbal 等报道的胆碱酯酶抑制活性物质 *B. hyrcana* 中的 Buxipine K (8)、*E*-Buxenone (9)、Nb-dimethylcycloxbuxoviricine (10) 则是 A 结构类型  $C_{20}$  或  $C_3$  位被氧化的 A-2、A-3、A-4 型结构的代表。



## 2. 移-9(10→19)-4,4,14 $\alpha$ -三甲基-5 $\alpha$ -孕甾烷 (B 型及其衍生物)

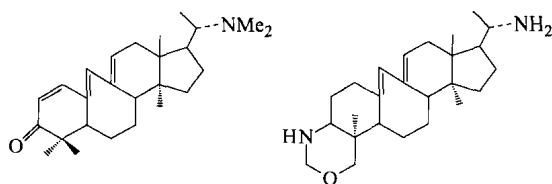
B-1 型:  $C_{9\beta}$ - $C_{19}$  位成三元环,  $C_9$ - $C_{10}$  键断裂, 即  $C_9$  位键从  $C_{10}$  位移到  $C_{19}$  位; 使 B 环形成七元环的骨架, 而  $C_3$  和  $C_{21}$  位均有含氮取代基。这类化合物最常见的是具有  $\Delta^{10(19)}$ ,  $\Delta^{10(11)}$  共轭二烯; 还有双键在其他位置而不共轭, 4-去甲基及 4-亚甲基取代的化合物结构。

B-2 型: 分别为 B 型系列母核骨架具 20-酮衍生物; 存在  $\Delta^{18(17)}$  烯键与 20-酮共轭, 也是一类特征结构。

B-4 型: 分别为 A、B 系列母核骨架具有 3-酮取代的衍生物, A-4 型中常有  $C_{1(2)}$  脱氢成烯, 使化合物具有  $\alpha, \beta$ -不饱和酮的结构, B-4 型的典型代表为 (+)-Buxotrienine (134), 为目前报道的这类构型中仅有的一个, 此化合物由于有 3-酮基与三烯共轭, 颜色呈黄色。

B-5 型: B-1 型的衍生物, 其特点是  $C_{29}$ -OH 与 3-N- $CH_3$  形成六元杂环化合物。





B-4 11

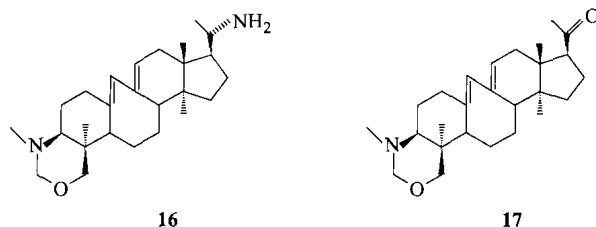
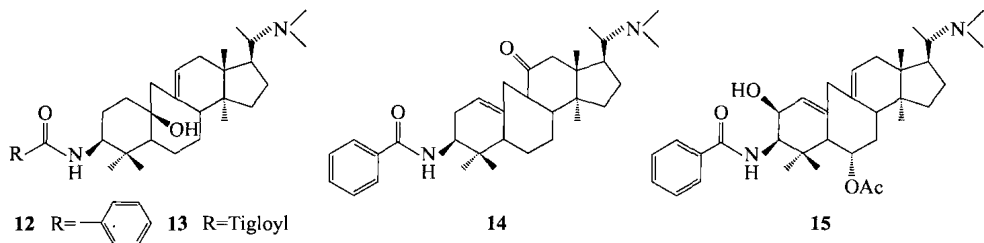
B-5

近年, Choudhary M. Iqbal 等报道的乙酰和丁酰胆碱酯酶抑制活性物质 *B. hyrcana* 中的 (+)-*N*-Benzoylbuxahyrcline (12), (+)-*N*-tigloybuxahyrcline (13), Hyrcanone (14), Hyrcanol (15) 则是 B 系列衍生结构类型的典型代表。

其他结构类型近年发现比较少, Atta-ur-Rahman 等从 *B. papilosa* 中得到的 *N*-demethylharappamine (16), Buxaquamarine (17) 是 *N*<sub>3</sub>-羟甲基与 29-羟甲基缩水, 形成环醚, 是 B-4、B-6 型结构的典型代表。

### 3. 特殊结构化合物 (新颖 N 型及其衍生物)

N-1 型: B 型衍生物, 是 C<sub>28</sub>-OH 与 C<sub>6</sub>-OH 形成五元环醚, 使分子中存在一个四氢呋喃环, 目前仅发现 2 个这类结构, 即化合物 (+)-*O*<sup>6</sup>-buxafurandiene (18), (+)-7-deoxy-*O*<sup>6</sup>-buxafurandiene (19)。



N-2 型: 一类新型黄杨生物碱, Fourneau 等从锦熟黄杨叶中分离得到, 称为 Spirofor nabuxine (20)。从其结构上看, 是 C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> 键断裂, 形成 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 键, A 环、B 环成螺环, B 环是三烯共轭的庚环, C 环上有环丙烷并环, 结构十分新颖。

