



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94101077.5

[45]授权公告日 1998年11月11日

[11] 授权公告号 CN 1040647C

[22]申请日 94.1.19 [24]颁证日 98.7.24

[21]申请号 94101077.5

[30]优先权

[32]93.1.20 [33]FR[31]9300519

[73]专利权人 鲁索-艾克勒夫公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 P·鲁塞 M·韦瓦特

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟八一 杨九昌

[56]参考文献

CN931068681 1994. 3. 9 C07J7/00

EP165037 1985.12.18 C07J51/17

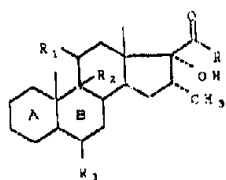
审查员 47 10

权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

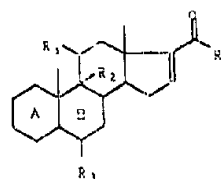
[54]发明名称 16 α -甲基化甾族化合物的制备方法

[57]摘要

本发明公开了式(I)的16 α -甲基化甾族化合物的制备方法,其特征在于将式(II)化合物在基于铜的催化剂存在下用甲基化剂处理,然后将如此形成的16 α -甲基化烯醇化物水解以得到相应的烯醇;在水解反应之后,通过使用氧化剂,在溶剂中,如果需要在助溶剂的存在下,氧化处理所得到的烯醇,以便得到所期望的化合物,其中式(I)和式(II)中的环A和B、R、R₁、R₂和R₃的定义如说明书中所述。



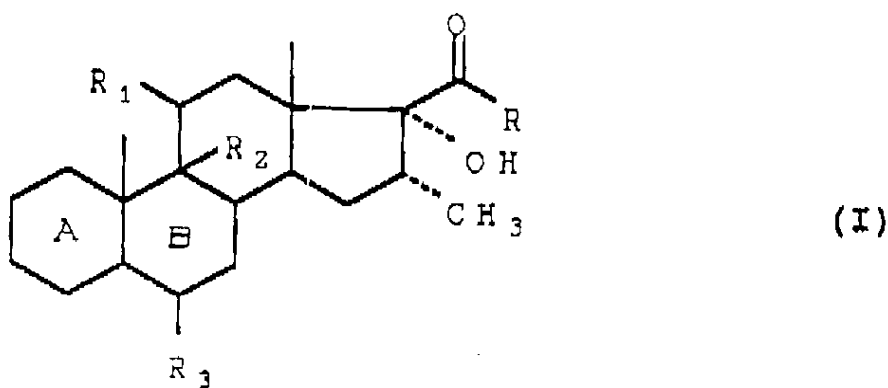
(I)



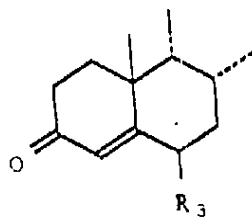
(II)

权 利 要 求 书

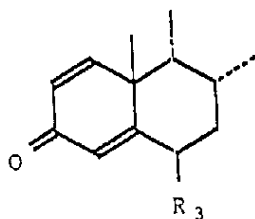
1.式(I)化合物的制备方法:



其中环A和B代表下式残基:

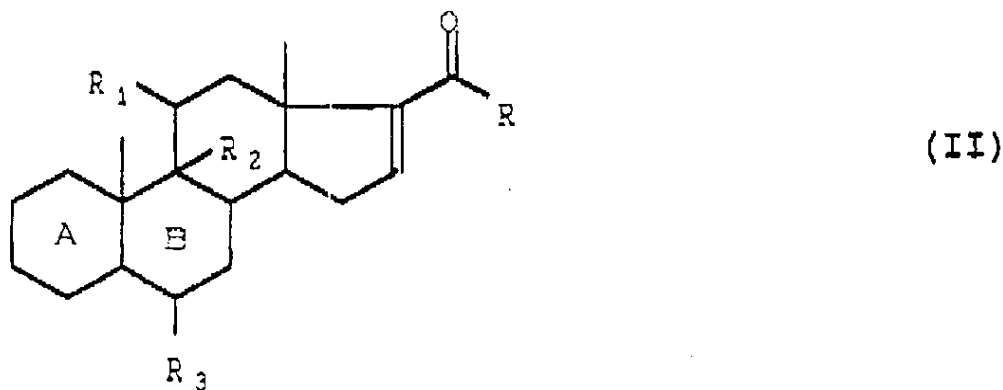


其中3位酮官能团以酮缩醇、酮缩硫醇、半酮缩硫醇或烯醇醚形式任意保护起来, 或代表下式残基:



R 代表甲基或 $-\text{CH}_2-\text{OR}'$ 基, 其中 R'代表氢原子或醚残基或酯残基, R_1 和 R_2 一起形成另一条键, 或 R_1 和 R_2 一起形成在 β 位的环氧化物, 或 R_1 代表氢原子、酮官能团或在 β 位上游离的或以酯形式被保护的羟基官能团而 R_2 代表氢原子, 或 R_1 代表在 β 位上游离的或以醚或酯形式被保护的羟基官能团而 R_2 代表在 α 位上的氟或溴原子, R_3 代表在 α 或 β 位的氢原子或氟原子或甲基,

该方法的特征在于将式(II)化合物:



其中 A、B、R、R₁、R₂ 和 R₃ 具有上述意义;

在基于铜的催化剂存在下用甲基化剂处理, 然后将如此形成的 16 α -甲基化烯醇化物水解以得到相应的烯醇; 在水解反应之后通过使用选自过酸、过氧化氢、和高锰酸钾的氧化剂, 在卤代溶剂或醚或芳族溶剂中, 如果需要在助溶剂存在下, 氧化处理存在于混合物中的亚铜离子, 然后氧化所得到的烯醇, 以便得到所期望的化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于使用式(II)化合物作起始原料, 其中 R₁ 和 R₂ 一起形成另一条键, 或者 R₁ 和 R₂ 一起形成在 β 位的环氧化物, 或 R₁ 代表在 β 位上游离的或以酯形式被保护的羟基官能团而 R₂ 代表在 α 位上的氟原子, R₃ 代表氢原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于甲基化剂是在基于铜的催化剂存在下使用的氯化甲基镁。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于甲基化剂是在乙酸铜存在下使用的氯化甲基镁。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于水解试剂选自磷酸单碱金属盐、乙酸铵、弱酸和弱酸性 pH 的缓冲剂。



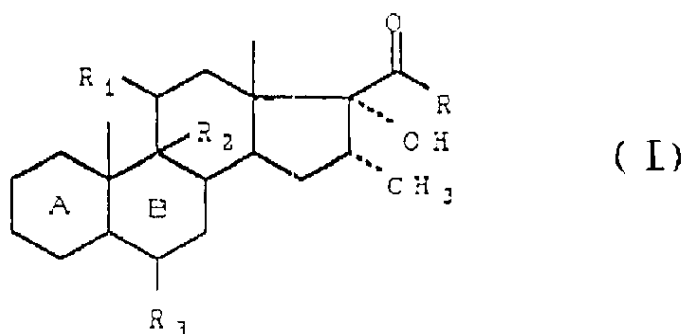
6.根据权利要求1的方法,其特征在于氧化剂选自过酸。

7.根据权利要求1的方法,其特征在于氧化反应是用过邻苯二甲酸在四氢呋喃中进行的。

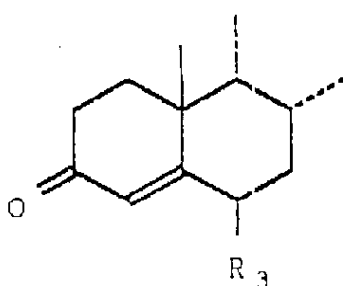
说明书

16 α -甲基化甾族化合物的制备方法

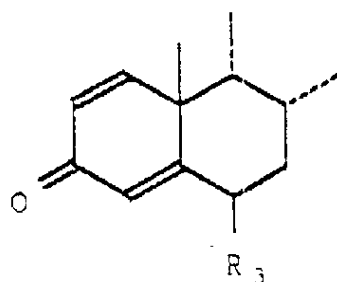
本发明涉及16 α -甲基化甾族化合物的新制备方法。
因此，本发明的一个目的是式(I)化合物的制备方法：



其中环A和B代表下式残基：

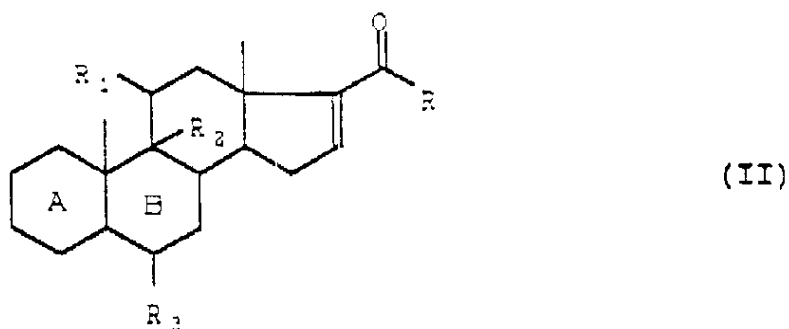


其中3位酮官能团以酮缩醇、酮缩硫醇、半酮缩硫醇或烯醇醚形式任意保护起来，或代表下式残基：



R 代表甲基或 $-CH_2-OR'$ 基，其中 R' 代表氢原子或醚残基或酯残基，R₁ 和 R₂ 一起形成另一条键，或 R₁ 和 R₂ 一起形成在 β 位的环氧化物，或 R₁ 代表氢原子、酮官能团或在 α 或 β 位上游离的或以醚或酯形式被保护的羟基官能团而 R₂ 代表氢原子，或 R₁ 代表氢原子而 R₂ 代表在 α 位上的羟基官能团，或 R₁ 代表在 β 位上游离的或以醚或酯形式被保护的羟基官能团而 R₂ 代表在 α 位上的氟或溴原子，R₃ 代表在 α 或 β 位上的氢原子或氟原子或甲基，

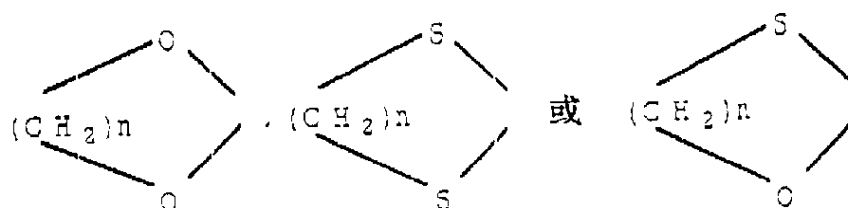
该方法的特征在于将式 (II) 化合物：



(其中 A、B、R、R₁、R₂ 和 R₃ 具有上述意义) 在基于铜的催化剂存在下用甲基化剂处理，然后将如此形成的 16 α -甲基化烯醇化物水解以得到相应的烯醇，使氧化剂与所得到的烯醇反应，以便得到所期望的化合物。

当 3 位上的酮官能团以酮缩醇、酮缩硫醇或半酮缩硫醇形式被保

护时，优选下式基团：



其中 n 等于 2 或 3，特别是亚乙二氧基或亚乙二硫基。

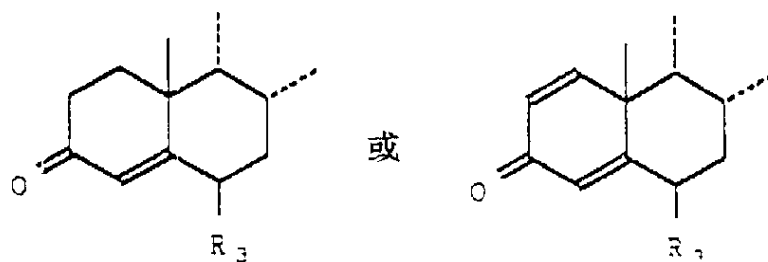
当 3 位上的酮官能团以烯醇醚形式被保护时，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷氧基或烷氧基-烷氧基，特别是甲氧基、乙氧基、乙氧基-乙氧基或 1-乙氧基乙氧基，环 A 和 B 因此含有 $\Delta 3, 5$ -双键体系。

当 R' 代表醚残基时，它可以是本领域普通技术人员已知的任何残基，特别是含有 1 至 6 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基或丙基，四氢吡喃基，或甲硅烷基化醚残基，例如三烷基甲硅烷基如三甲基-或二甲基叔丁基甲硅烷基、三芳基甲硅烷基如三苯基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基如二苯基叔丁基甲硅烷基。

当 R' 代表酯残基时，它可以是本领域普通技术人员已知的任何残基，特别是含有 1 至 8 个碳原子的酰基，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或苯甲酰基。

当 R_1 代表以醚或酯形式被保护的羟基官能团时，它可以是上面对 R' 所述的醚或酯残基之一，当然这些残基不必相同。

本发明的具体目的是如上所定义的方法，其特征在于使用式 (II) 化合物作起始原料，其中环 A 和环 B 代表下面的残基：



其中 R_3 如上所定义，3 位上的酮官能团是游离的，特别优选后一式子所代表的残基。

本发明的另一具体目的是如上所定义的方法，其特征在于使用式 (II) 化合物作起始原料，其中 R_1 和 R_2 一起形成另一条键，或 R_1 和 R_2 一起形成在 β 位的环氧化物，或 R_1 代表在 β 位上游离的或以醚或酯形式被保护的羟基官能团， R_2 代表在 α 位上的氟原子， R_3 代表氢原子、氟原子或甲基，优选氢原子。

所用的甲基化剂可以是铜的甲基化衍生物，例如 CH_3Cu 、 $(CH_3)_2CuMg$ 、 $(CH_3)_2CuLi$ 或优选在基于铜的催化剂存在下的氯化甲基镁、溴化甲基镁或碘化甲基镁。催化剂可以是盐如乙酸铜、丙酸铜或氯化铜、氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜或氰化亚铜，或者也可以是配合物，例如乙酰丙酮酸铜、溴化亚铜二甲硫，或者也可以是氯化亚铜三正丁基膦，或本领域普通技术人员已知的相同类型的任何其他配合物。特别优选乙酸铜和丙酸铜。

该反应是在溶剂中进行的，优选醚如四氢呋喃、二噁烷、叔丁基甲基醚、二甲氧基乙烷、乙醚、叔丁基甲基醚、正丁醚。特别优选四氢呋喃。

该反应适宜在 0 至 $-30^\circ C$ 下进行，优选在 $-20^\circ C$ 下进行。

1,6- α -甲基化烯醇化物的水解优选在惰性气氛下进行，即将反

应溶液倒入磷酸单碱金属盐例如磷酸一钠或一钾盐的水溶液中，或倒入弱酸性pH缓冲剂特别是磷酸盐缓冲剂中，或者更优选的是倒入弱酸性试剂如乙酸、丙酸或丁酸中，或者也可倒入氯化铵或乙酸铵水溶液中。特别优选磷酸盐缓冲剂。

优选在水解反应之后进行氧化处理，以便使存在于混合物中的亚铜离子转化为铜离子，从而促进沉淀的形成。可以使用本领域普通技术人员已知的进行这种转化反应的标准氧化剂。例如，已表明特别适宜的是过氧化氢。通过加入碱金属盐（例如加入硫酸钠或氯化钠）以使介质饱和更易于形成沉淀。

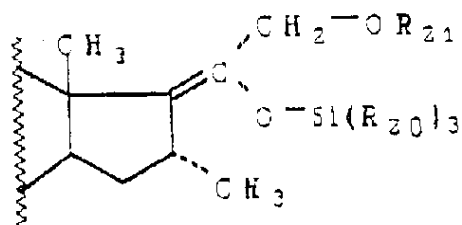
所得到的烯醇的氧化反应可以通过标准氧化剂来进行，如过氧化氢，可以单独使用或与过渡金属特别是钛、锰或钨结合使用，或与丙酮或衍生物特别是六氯或六氟丙酮结合使用，或如高锰酸钾，它被金属如铜活化或未活化，或通过优选用于环氧化反应的试剂，如二氧杂丙环（dioxirane）例如二甲基二氧杂丙环，氢过氧化物例如叔丁基氢过氧化物，或过酸例如过邻苯二甲酸、过苯甲酸、间氯过苯甲酸、过乙酸、三氯过乙酸或过马来酸。特别优选用过酸的氧化反应。

该反应优选在惰性气氛下进行，优选使用卤代溶剂如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷，或醚如乙醚、四氢呋喃或二噁烷，或芳族溶剂如甲苯，或酯如乙酸乙酯，或乙腈，如果需要在共溶剂例如链烷醇如甲醇、乙醇、异丙醇或优选叔丁醇的存在下，在优选-10至+10℃的温度下进行。

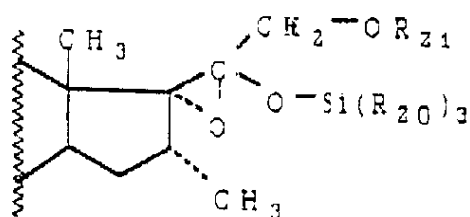
在特别优选的实施方案中，本发明的目的是如上所述的方法，其特征在于用过邻苯二甲酸在四氢呋喃中进行氧化反应。

式(I)化合物的制备方法已描述（例如）在PCT申请WO

87/07612中。该方法包括在基于铜的催化剂和甲硅烷基化剂存在下，用甲基化剂将16位不饱和衍生物甲基化，从而在中间分离出下式的烯醇醚：



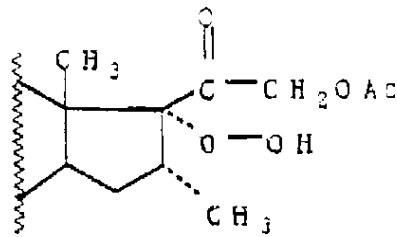
然后将其用过酸处理以便形成下式的17a, 20-环氧化物：



最后用酸或碱将其水解。因此该方法需要经过由以甲硅烷基化醚形式稳定的烯醇生成的环氧化物，然后必须将其水解。

本发明方法不需要分离任何中间体，而是直接水解由甲基化反应生成的产物然后在以前未想到的条件下氧化，从工业的角度来说本发明方法是特别有用的。因此，该方法不需要经过以任何稳定形式存在的中间体烯醇，也无需最终水解以分离产物。而且就申请人所知这是首次直接进行这种烯醇的氧化反应。

还可以述及英国专利2,001,990号，该专利也描述了式(I)化合物的制备方法，该方法包括上述16位不饱和衍生物的甲基化，然后制备并分离下式氢过氧化物：



然后将其用锌在乙酸中或用碱金属碘化物在脂族酮中还原。

因此，就其原理以及其所用中间体来说，上述方法与本发明方法不同。

式(II)化合物是已知的并被描述在(例如)美国专利2,345,711号、2,883,400号、2,963,496号、2,966,504号、2,975,197号、3,029,233号、3,210,341号、3,377,343号、3,839,369号、3,976,638号、4,031,080号、4,277,409号、4,929,395号、德国专利2,207,420号、荷兰专利69,02,507号或比利时专利539,498号、540,478号、711,016号中，或可由这些专利中所述化合物通过本领域普通技术人员已知的方法容易地制备。

式(I)的16 α -甲基化合物已知具有抗炎活性，该式特别包括地塞米松、其氟地塞米松衍生物(6 α -氟代)、对氟米松衍生物(6 α -氟代-9H)和可能的前体(Δ 9,11,9- α -OH或9,11-环氧)。

下列实施例说明了本发明却不限制本发明。

实施例1：9 β , 11 β -环氧-16 α -甲基-17 α -羟基-21-乙酰氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮

将 0.2 g 一水合乙酸铜、7.66 g $9\beta, 11\beta$ -环氧-21-乙酰氧基-孕甾-1,4,16(17)-三烯-3,20-二酮和 100 cm³ 无水四氢呋喃在惰性气氛中一起混合。在 20 °C 经过 10 分钟后，将混合物冷却至 -20 °C，在 2 小时内加入 8.8 cm³ 3 M 氯化甲基镁的四氢呋喃溶液。继续搅拌 15 分钟，然后将反应混合物冷却至 -30 °C。在惰性气氛中将混合物缓慢倾入到 0 °C 的 80 cm³ 磷酸 (1 M) 和苏打 (1.35 M) 的混合物中。搅拌下将混合物再加热，40 分钟后，在 +15 °C 下加入 1 cm³ 过氧化氢 (1 M)。在 +15 / +20 °C 搅拌 1 小时后，加入 8 g 氯化钠，继续搅拌 10 分钟。在惰性气氛下滗析后，水相用四氢呋喃萃取，然后将有机相用 10 cm³ 上述磷酸-苏打混合物洗涤。加入 2 g 氯化钠，将混合物搅拌几分钟然后滗析。向有机相中加入 2 g 氯化钠，然后反复搅拌和滗析。

此外，将 8 g 邻苯二甲酸酐和 5 cm³ 1 M 过氧化氢混合在一起。将混合物在环境温度下搅拌 1 小时，然后加入 5 cm³ 四氢呋喃。搅拌 1 小时 15 分钟，然后再加入 3 cm³ 四氢呋喃。搅拌 1 小时后，再加入 5 cm³ 四氢呋喃。将反应混合物在搅拌下再保持 1 小时。

在 0 / +3 °C 惰性气氛下，向上面制备的烯醇溶液中加入 8 g 无水硫酸钠。向其中加入上面制备的过酸悬浮液。在约 +5 °C 搅拌 2 小时后，通过加入在 90 cm³ 水中的 9 g 碳酸氢钠将混合物中和。加入 8 g 氯化钠，搅拌 15 分钟，然后滗析，水相用乙酸乙酯反萃取。将再合并的有机相用盐水洗涤，然后干燥，并在约 30 °C 下减压浓缩。得到 6.6 g 粗产物。将 $\frac{1}{3}$ 的粗产物通过硅胶色谱法纯化，用二氯甲烷-乙醚混合物 (7-3) 洗脱。得到 1.321 g 所期望的产物，产率

80%。

IR 光谱 (CHCl₃)

吸收峰在 3610 cm⁻¹ (OH) ; 1747 - 1728 cm⁻¹ (C=O) ; 1663 - 1625 - 1607 cm⁻¹ (Δ^{1,4}-3-酮)。

NMR 谱 (CDCl₃ - 300 MHz - ppm)

0.88 (d) : 16 位 CH₃ ; 0.93 : 18 位 CH₃ ;
1.44 : 19 位 CH₃ ; 2.16 : -OAc 的 CH₃ ; 2.94 :
-OH ; 3.21 : 11 位 H ; 4.69 (d) 和 5.04 (d) :
21 位 2H ; 6.14 : 4 位 H ; 6.20 : 2 位 H ; 6.62 : 1
位 H。

实施例 2 : 16 α-甲基 - 17 α-羟基 - 21 - 乙酰氧基 - 孕甾 - 1,
4, 9 (11) - 三烯 - 3, 20 - 二酮

该反应按照类似于实施例 1 中所述方法进行, 使用在 10 cm³ 四氢呋喃中的 0.02 g 一水合乙酸铜和 0.733 g 16 α-甲基 - 21 - 乙酰氧基 - 孕甾 - 1, 4, 9 (11) - 16 (17) - 四烯 - 3, 20 - 二酮, 然后用 1 cm³ 3 M 氯化甲基镁的四氢呋喃溶液、8 cm³ 磷酸 - 苏打混合物和 0.1 cm³ 过氧化氢。

按实施例 1 方法由 0.59 g 邻苯二甲酸酐制备过酸。

通过硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷 - 乙醚混合物 (7 - 3) 洗脱后, 得到 0.4 g 所期望的产物。

NMR 谱 (CDCl₃ - 300 MHz - ppm)

0.75 : 18 位 CH₃ ; 0.94 (d) : 16 位 CH₃ ;
1.40 : 19 位 CH₃ ; 2.17 : -OAc 的 CH₃ ; 4.82

(d) - 4.99 (d) : 21位2H; 5.57 : 11位H,
6.05 : 4位H; 6.28 : 2位H; 7.19 : 1位H。

实施例3 : 9 α -氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -羟基-
21-乙酰氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮

该反应按照类似于实施例1中所述方法进行,使用在15 cm³ 四氢呋喃中的0.02g 一水合乙酸铜和0.805g 9 α -氟-11 β -羟基-21-乙酰氧基-孕甾-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮,然后用2 cm³ 3M氯化甲基镁的四氢呋喃溶液、12 cm³ 磷酸-苏打混合物和0.1 cm³ 过氧化氢。

按实施例1所述方法由0.59g 邻苯二甲酸酐制备过酸。

通过硅胶色谱法纯化,用二氯甲烷-乙酸乙酯混合物(7-3)洗脱后,得到0.25g 所期望的产物。

NMR谱(CDC1₃ - 300 MHz - ppm)

0.93 (d) : 16位CH₃; 1.07 : 18位CH₃; 1.57 : 19位CH₃; 2.17 : -OAc的CH₃; 3.39 : 11 β 和17 α 位OH; 4.38 : 11位H; 4.92 : 21位2H, 6.11 : 4位H; 6.33 : 2位H; 7.25 : 1位H。

实施例4 : 9 α -氟-11 β , 21-二乙酰氧基-16 α -甲基-
17 α -羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮

该反应按照类似于实施例1中所述方法进行使用在10 cm³ 四氢呋喃中的0.02g 一水合乙酸铜和0.889g 9 α -氟-11 β , 21-二乙酰氧基-孕甾-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮,然后用1 cm³ 3M氯化甲基镁的四氢呋喃溶液、8 cm³ 磷酸-苏打混合物和0.1 cm³ 过氧化氢。

按实施例 1 所述方法由 0.59 g 邻苯二甲酸酐制备过酸。

通过硅胶色谱法纯化，用二氯甲烷-乙醚混合物（7-3）洗脱后，得到 0.634 g 所期望的产物。

NMR 谱 (CDCl₃ - 300 MHz - ppm)

0.93 (d): 16 位 CH₃; 0.93: 18 位 CH₃;
1.58: 19 位 CH₃; 2.13 - 2.15: 21 和 11 β 位 -
OAc 的 CH₃; 2.74: OH; 4.71 (d) - 4.99
(d): 21 位 2H; 5.42 (m): 11 α 位 H; 6.11:
4 位 H; 6.33: 2 位 H; 6.82: 1 位 H。

实施例 5: 9 β, 11 β - 环氧 - 16 α - 甲基 - 17 α - 羟基 - 孕
甾 - 1, 4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮

该反应按照类似于实施例 1 中所述方法进行，用在 10 cm³ 四氢呋喃中的 0.02 g 一水合乙酸铜和 0.649 g 9 β, 11 β - 环氧 - 孕甾 - 1, 4, 16 (17) - 三烯 - 3, 20 - 二酮，然后用 0.9 cm³ 3 M 氯化甲基镁的四氢呋喃溶液、8 cm³ 磷酸 - 苏打混合物和 0.1 cm³ 过氧化氢。

按实施例 1 所述方法由 0.59 g 邻苯二甲酸酐制备过酸。

通过硅胶色谱法纯化，用二氯甲烷-乙醚混合物（7-3）洗脱后，得到 0.234 g 所期望的产物。

NMR 谱 (CDCl₃ - 300 MHz - ppm)

0.88 (d): 16 位 CH₃; 1.01: 18 位 CH₃; 1.44:
19 位 CH₃; 2.24: 21 位 CH₃; 3.05: 17 位 OH;
3.21: 11 α 位 H; 6.15: 4 位 H; 6.18: 2 位 H;
6.60: 1 位 H。

实施例 6 : 9 β , 11 β -环氧-16 α -甲基-17 α -羟基-

21-乙酰氧基-孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮

在惰性气氛下, 将 3.06 g 9 β , 11 β -环氧-21-乙酰氧基-孕甾-1, 4, 16(17)-三烯-3, 20-二酮和 0.08 g 一水合乙酸铜在 33 cm³ 四氢呋喃中一起混合。将混合物冷却, 在 -20 $^{\circ}$ C 在 1 小时内加入 4 cm³ 3 M 氯化甲基镁的四氢呋喃溶液。搅拌 1 小时, 然后将反应混合物冷却到 -30 $^{\circ}$ C。将混合物缓慢倒入冷却到 0 $^{\circ}$ C 的 30 cm³ 磷酸和苏打混合物 (1 M / 1.35 M) 中。搅拌下将混合物再加热, 然后在 +15 $^{\circ}$ C 加入 0.4 cm³ 1 M 过氧化氢。在 +15, +20 $^{\circ}$ C 下 1 小时后加入 4 g 氯化钠。搅拌 10 分钟, 然后在惰性气氛下滗析, 水相用四氢呋喃萃取, 然后有机相用 5 cm³ 上述磷酸-苏打混合物洗涤, 加入 1 g 氯化钠, 然后滗析出水, 使混合物接近 50 cm³。在惰性气氛下移出 10 cm³ 溶液, 然后浓缩至干, 之后溶于二氯甲烷中。冷却到 0 $^{\circ}$ C 后加入 0.1 cm³ 六氯丙铜, 然后加入 0.6 cm³ 1 M 过氧化氢。将混合物在 0, +5 $^{\circ}$ C 下搅拌 1.5 小时, 然后加入少量用氯化钠饱和的水, 将有机相滗析, 干燥, 浓缩至干。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷-乙醚混合物 (7-3) 洗脱, 得到 0.047 g 所期望的产物。

NMR 谱 (CDCl₃ - 300 MHz - ppm)

0.88 (d) : 16 位 CH₃; 0.93 : 18 位 CH₃; 1.44 : 19 位 CH₃; 2.16 : -OAc 的 CH₃; 2.94 : OH; 3.21 : 11 α 位 H; 4.69 (d) - 5.04 (d) : 21 位 2 H; 6.14 : 4 位 H; 6.20 : 2 位 H; 6.62 : 1 位 H。

实施例 7 : 9 β , 11 β -环氧-16 α -甲基-17 α -羟基-

21-乙酰氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮

按照与实施例6中所述相同的方法进行该反应,直至在惰性气氛下移出 10 cm^3 由水解产生的溶液。浓缩至干,然后溶于二氯甲烷中。加入4g高锰酸钾、2g硫酸铜($5\text{ H}_2\text{ O}$)和 0.2 cm^3 水的混合物,然后加入 1 cm^3 叔丁醇。在 20°C 搅拌3小时后,过滤,干燥并浓缩至干。残余物通过硅胶色谱法纯化,用环己烷-乙酸乙酯(1-1)洗脱,然后用二氯甲烷-乙醚(7-3)混合物洗脱。得到0.072g所期望的产物。

NMR谱($\text{CDCl}_3 - 300\text{ MHz} - \text{ppm}$)

0.88(d): 16位 CH_3 ; 0.93: 18位 CH_3 ; 1.44: 19位 CH_3 ; 2.16: -OAc的 CH_3 ; 2.94: OH;
3.21: 11 α 位H; 4.69(d) - 5.04(d): 21位2H; 6.14: 4位H; 6.20: 2位H; 6.62: 1位H。