研究论文

氟骨化三醇的合成

马庆童，刘振玉，刘昭嵘，王清亭，陈阳生 *
（青岛国信制药有限公司，山东青岛 266426）

摘要：以维生素 D_2 为起始原料，采用基于 CD 环中间体和 A 环中间体偶联反应的汇聚式策略合成氟骨化三醇（**1**）。该合成工艺主要有以下 3 个特点。①使用三氟甲基三甲基硅烷（$TMSCF_3$）在四丁基氟化铵存在下，在 CD 环侧链中引入 2 个三氟甲基，由此革除了剧毒气体六氟丙酮的使用，并显著提高了收率。②选择三乙基硅基替代文献的甲氧基甲醚基（MOM）作为侧链羟基保护基，由此革除了剧毒氯甲基甲基醚的使用，并避免了酸性条件下脱除 MOM 保护基时对 **1** 的破坏。③将重结晶溶剂改为 DCM 和正己烷（1 ∶ 1）混合溶剂，革除了 1 类溶剂 1,2- 二氯乙烷的使用。该路线总收率达 48.5%（以维生素 D_2 计），HPLC 纯度为 99.7%，具有工业化潜力。

关键词：氟骨化三醇；继发性甲状旁腺功能亢进症；合成；工艺改进；羟基保护
中图分类号：TQ460.6；R977.2^{+}4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)06-0640-08
引用：马庆童, 刘振玉, 刘昭嵘, 等. 氟骨化三醇的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(6): 640-647. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.06.003

Synthesis of Falecalcitriol

MA Qingtong, LIU Zhenyu, LIU Zhaorong, WANG Qingting, CHEN Yangsheng*
(*Qingdao Conson Pharmaceutical Co., Ltd., Qingdao 266426*)

ABSTRACT: A convergent synthetic route of falecalcitriol based on the coupling of CD-ring and A-ring intermediates, had been developed using vitamin D_2 as the starting material. The key features of this synthetic process were as follows. ① Two trifluoromethyl groups were introduced into the CD-ring side chain using trifluoromethyltrimethylsilane ($TMSCF_3$) in the presence of tetrabutylammonium fluoride, thereby eliminating highly toxic hexafluoroacetone gas while significantly improving the yield. ② The methoxymethyl (MOM) ether protecting group was replaced with triethylsilyl, thus avoiding the use of toxic chloromethyl methyl ether, and preventing potential damage to the target product during acidic deprotection of the MOM group. ③ A mixture of dichloromethane and *n*-hexane (1 ∶ 1) was adopted for recrystallization solvent, which eliminated the Class 1 solvent 1,2-dichloroethane. This optimized synthetic route afforded falecalcitriol in an HPLC purity of 99.7 % and an overall yield of 48.5 % (based on vitamin D_2), demonstrating promising potential for industrial production.

Key Words: falecalcitriol; secondary hyperparathyroidism; synthesis; process improvement; hydroxyl protection

氟骨化三醇（falecalcitriol，**1**）化学名为 26,26,26,27,27,27- 六氟 -1α,25- 二羟基维生素 D_3，由日本大正（Taisho）、桔生（Kissei）和住友（Sumitomo）公司联合研发。2001 年 4 月，**1** 在日本获批上市，用于治疗继发性甲状旁腺功能亢进症（secondary hyperparathyroidism）。**1** 是骨化三醇类似物，通过在侧链里引入 26,26,26,27,27,27- 六氟异丙醇结构片段

收稿日期：2025-09-27
作者简介：马庆童，工程师，从事化学仿制药工艺和海洋新药的研究。
通信作者：陈阳生，研究员，从事化学药物和海洋新药的研究。

而免于被 CYP24A1 代谢失活，其 23- 羟基化代谢物仍具有高活性 [1-5]。

按照起始物料和关键中间体，**1** 的文献合成路线（图 1）可分为线性合成和汇聚式合成两大策略 [6]。

其中，以 3*β*- 羟基 -Δ^5- 胆烯酸甲酯为起始物料的线性合成路线，总收率 0.14%。该路线涉及光化学开环反应，在生成共轭三烯的过程中会产生较多同分异构体，常规方法很难纯化，需采用制备型液相色谱富集。侧链引入 2 个三氟甲基基团时，早期文献 [7] 采用剧毒气体（六氟丙酮），操作危险性大，存在安全隐患。文献 [8] 报道的汇聚式合成路线，以维生素 D_2（vitamin D_2，VD_2）为起始物料，经臭氧化断裂烯烃双键得到侧链截短的 CD 环中间体（**2**）。该路线存在以下问题：延长侧链的反应涉及剧毒试剂氰化钠（**17** 的合成），引入 2 个三氟甲基基团的反应收率低（**8** 的合成，收率 45%）等。文献 [9] 报道使用三氟甲基三甲基硅烷（$TMSCF_3$，Ruppert-Prakash 试剂）替代六氟丙酮，但引入 2 个三氟甲基的反应收率仅为 14%（从 **6'** 至 **9** 的合成步骤）。此外，在保护侧链 25 位羟基的反应中（**11'** 的合成），文献 [10] 使用剧毒试剂氯甲基甲基醚（MOMCl），且甲氧基甲醚基（methoxymethyl，MOM）在上保护和脱保护时，反应条件均较为苛刻，影响收率（上保护收率 70%，脱保护收率 56%）。对于 **1** 的重结晶纯化，专利 [11] 披露的重结晶溶剂为 1,2- 二氯乙烷和环己烷的混合溶剂，其中 1,2- 二氯乙烷为 1 类溶剂。

针对上述背景技术路线存在的缺陷，本研究以 VD_2 为起始物料，采用基于 CD 环中间体和 A 环中间体偶联反应的汇聚式策略合成 **1**，并对 **1** 的工艺路线进行优化，具体如图 2 所示。

VD_2 依次经臭氧化反应、硼氢化钠还原，得（*S*）-2-[（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4- 羟基 -7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -1- 基] 丙 -1- 醇（**2**）。**2** 经叔丁基二甲基氯硅烷保护羟基，得（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4-（叔丁基二甲硅氧基）-1-[（1*S*）-2-（叔丁基二甲基硅氧基）-1- 甲基乙基] 八氢 -7*α*- 甲基 -1*H*- 茚（**3**）。**3** 经四丁基氟

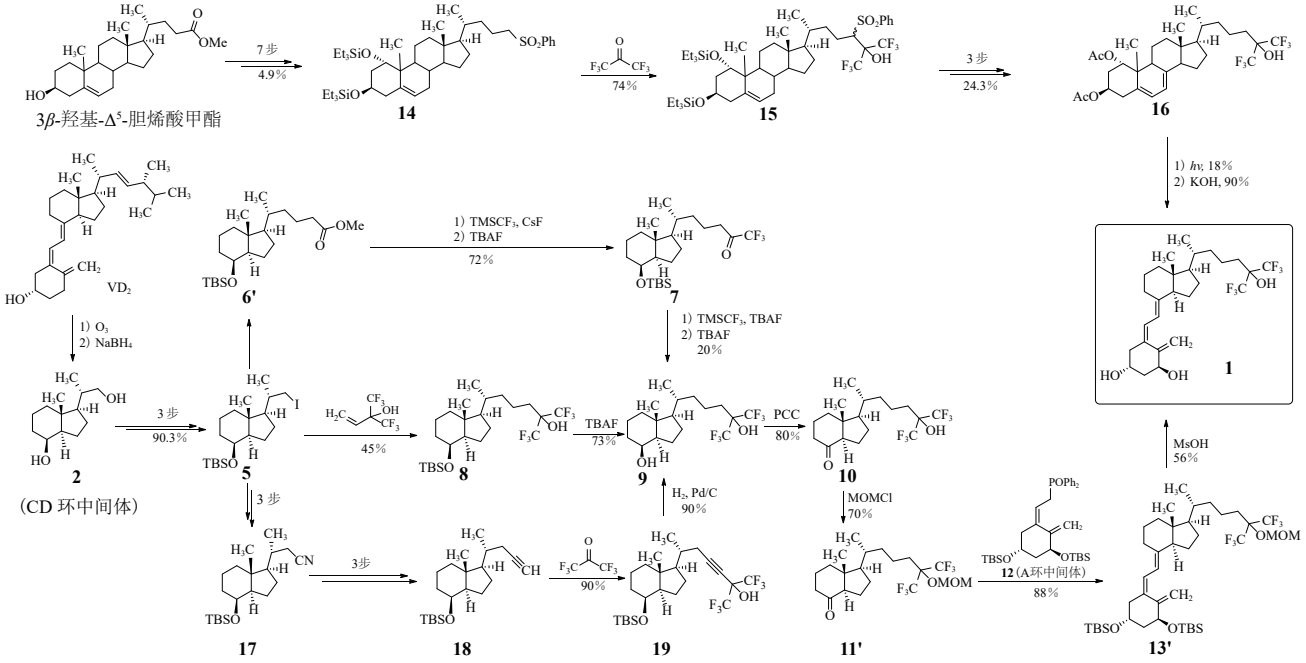


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in the Literature

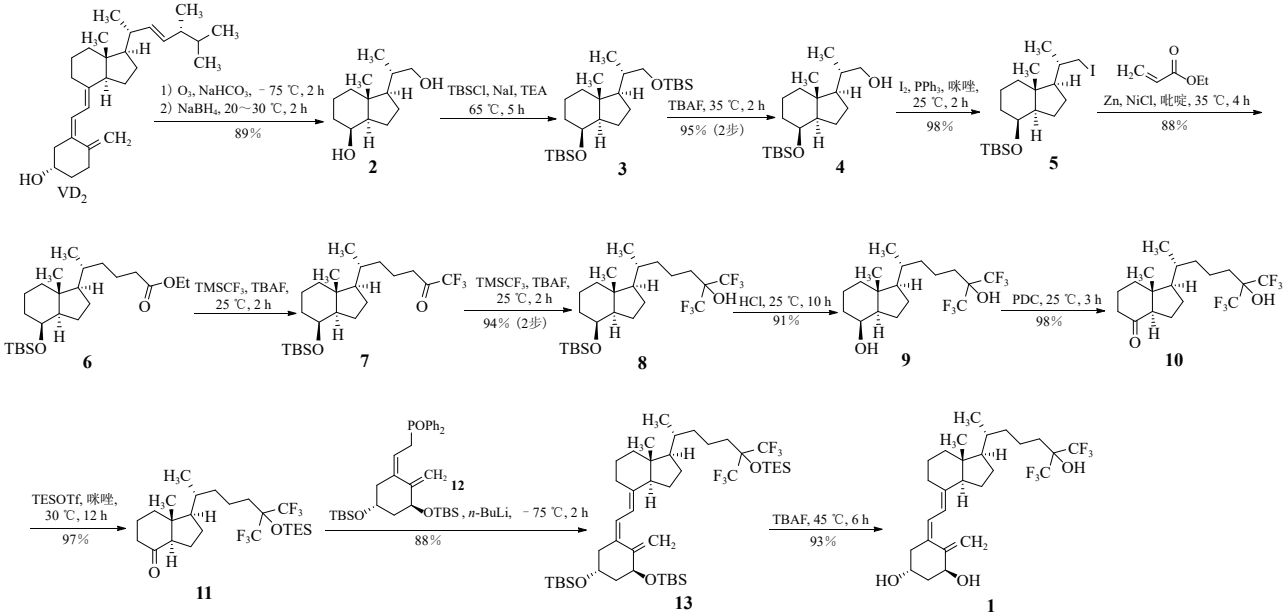


图 2　1 的改进合成路线

Fig.2　The Improved Synthetic Route of **1**

化铵（tetrabutylammonium fluoride，TBAF）脱侧链羟基保护，得（*S*）-2-[（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4-（叔丁基二甲基硅氧基）-7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -1- 基］丙 -1- 醇（**4**）。**4** 在三苯基膦、咪唑和碘存在下发生侧链羟基碘化反应[12]，得（*S*）-2-[（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4-（叔丁基二甲基硅氧基）-7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -1- 基］-1- 碘丙烷（**5**）。**5** 与缺电子的丙烯酸乙酯经镍介导，共轭加成得到（5*R*）-5-[（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4- 叔丁基二甲基硅氧基 -7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚基］己酸乙酯（**6**）。**6** 与 $TMSCF_3$ 在 TBAF 存在下经亲核三氟甲基化反应，依次引入 2 个三氟甲基，得（6*R*）-6-[（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4- 叔丁基二甲基硅氧基 -7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚基］-1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 -2- 庚醇（**8**）。**8** 经盐酸作用脱除环上的羟基保护基[13]，得到（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-1-[（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基］庚基 -7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 醇（**9**）。**9** 经重铬酸吡啶镒（pyridinium dichromate，PDC）氧化，使环上的羟基转化成羰基，得（1*R*,3a*R*,7a*R*）-1-[（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基］庚基 -7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（**10**）。**10** 经三乙基硅基三氟甲磺酸酯（TESOTf）保护侧链羟基，得（1*R*,3a*R*,7a*R*）-1-[（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 三乙基硅氧基 -6- 三氟甲基］庚基 -7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（**11**）。**11** 与 A 环中间体（Z）-[2-[（3*S*,5*R*）-3,5- 二（叔丁基二甲基硅氧基）-2- 亚甲基环己亚基］乙基］二苯基氧膦（**12**）在正丁基锂存在下发生偶联反应，得（1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -1,3- 二（叔丁基二甲基硅氧基）-25-（三乙基硅氧基）-9,10- 断胆甾 -5,7,10（19）- 三烯（**13**）。**13** 经 TBAF 脱保护基、重结晶[14]，得目标产物 **1**。

本研究采用 1.0 mol/L TBAF 的四氢呋喃溶液替代文献[9]中的氟化铯（CsF）作为氟离子供体，由 **6** 制备 **9** 的收率可达 85%，而文献[9]仅为 14%。

文献[15]阐述了以 $TMSCF_3$ 为三氟甲基供体，进行三氟甲基化反应的机制。氟离子（F^-）作为亲核试剂，进攻 $TMSCF_3$ 中的硅原子，生成五配位硅中间体，随后裂解生成三氟甲基阴离子（CF_3^-）。CF_3^- 是一种高活性亲核试剂，可与亲电底物（如醛、酮或酯）发生反应，生成三氟甲基醇。文献[9]使用 CsF 作为 F^- 供体合成 **7**，本研究重复该反应时发现收率小于 40%。CsF 参与的反应为非均相反应，其在有机试剂中的解离度较低；改用强极性溶剂（如 DMF）、提高 CsF 用量或升高反应温度，均因 CsF 的碱性导致底物被破坏而使副产物增多。因此，将 F^- 供体改

为 TBAF，以期提高 F^- 的解离程度。结果显示，转化率出现明显提升的趋势。通过对 $TMSCF_3$ 用量、反应溶剂和反应温度的进一步优化，本步反应接近完全。合成 **8** 的反应机制与 **7** 相同，因此将 **7** 的工艺参数迁移至 **8** 的合成反应中，得到了相似的反应效果。最终，将 **7** 的粗产物不经纯化直接投入下步反应，合并 2 步反应的纯化操作，收率达 94%。

在 **11** 的合成中，文献[10]使用 MOMCl 对侧链羟基进行保护。重复该反应时观察到，反应温度须保持在 60 ℃以上，反应时间超过 24 h，且收率低于 80%；在脱除 MOM 保护基时需使用盐酸、氢氟酸或甲磺酸等，反应速率缓慢（超过 36 h），若延长反应时间、升高温度或增加酸的用量，则会加速对底物的破坏，导致收率降低（小于 75%）。因此，尝试用硅基保护基代替 MOM。通过优选 TESOTf 作为保护基试剂，上保护反应时间缩短至 12 h，收率增加至 97%，脱保护反应总时间缩短至 10 h 以内，粗品收率 98%。

为优化 **1** 的重结晶纯化参数，首先考察 **1** 在不同溶剂中的溶解度，观察到其在乙酸乙酯、乙醚、甲醇、乙醇、丙酮中均易溶，在正己烷中难溶。但采用以上良溶剂与正己烷组成的混合溶剂进行重结晶时，出现了油滴分层或结块等不良析晶状态。DCM 对 **1** 的溶解度约为 25 mg/mL(25 ℃)，因此用其替代专利[11]中的 1,2- 二氯乙烷，并用正己烷替代环己烷，同时调整这 2 种溶剂的比例，考察纯化效果，结果如表 1 所示。(注：**1** 粗品的投料量为 3.0 g，DCM 用量为 25 mg/mL。)

最终，优选 DCM 与正己烷的体积比为 1 ∶ 1，析晶温度为 －30 ～ －20 ℃，析晶时间为 3 h。此条件下 **1** 的收率超过 90%，HPLC 纯度超过 99%，最大单杂不超过 0.1%。

表 1　1 重结晶工艺的优化

Tab.1　Optimization of Recrystallization Process of **1**

DCM 与正己烷的体积比	析晶温度 / ℃	析晶时间 / h	收率 / %	HPLC 纯度 / %	最大单杂 / %
1 ∶ 3	－20 ～ －10	2	96.8	98.8	0.1
1 ∶ 2	－20 ～ －10	2	95.9	99.0	<0.1
1 ∶ 1	－20 ～ －10	2	93.5	99.8	<0.1
1 ∶ 1	－30 ～ －20	2	93.9	99.7	<0.1
1 ∶ 1	－30 ～ －20	3	94.5	99.7	<0.1
1 ∶ 1	－30 ～ －20	4	95.2	99.2	<0.1

改进合成工艺路线的优势如下。①在 TBAF 存在下，采用 $TMSCF_3$ 在 CD 环侧链上引入了 2 个三氟甲基，并通过工艺参数优化，使 **6** 制备 **9** 的收率由 14%[9]提高至 85%；②选择三乙基硅基作为 CD 环侧链羟基的保护基，革除了剧毒试剂 MOMCl 的使用[10]，并避免了在酸性条件下脱除 MOM 保护基时对目标产物的破坏；③将重结晶溶剂优化为 DCM 和正己烷（体积比 1 ∶ 1）混合溶液，革除了 1 类溶剂 1,2- 二氯乙烷的应用[11]。改进后的合成工艺路线总收率 48.5%（以 VD_2 计），HPLC 纯度 99.7%，具有工业化潜力。

实验部分

(*S*)-2-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4- 羟基 -7*α*- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -1- 基] 丙 -1- 醇 (2)

将 VD_2(50.0 g，126.2 mmol，甘肃皓天医药科技有限责任公司)、碳酸氢钠 (1.6 g，18.9 mmol)、DCM(1 L) 和甲醇 (300 mL) 加至 2 L 反应瓶中，搅拌降温至 －80 ～ －70 ℃。打开臭氧发生器，向反应液面以下通臭氧，2 h 后反应液变蓝，关闭臭氧发生器。升温至 －20 ℃，同时通氮气，排出反应体系中的臭氧，直至尾气不会使湿润的淀粉碘化钾试纸变蓝。氮气流通下，控温 －20 ℃，缓慢加入硼氢化钠 (23.9 g，631.0 mmol) 固体，再升温至 20 ～ 30 ℃，搅拌反应 2 h，TLC[展开剂 正己烷和乙酸乙酯 (体积比 1 ∶ 1)] 跟踪反应。向反应液中加入 1 mol/L 盐酸 (500 mL)，搅拌 5 min 后静置分层，水相用 DCM(300 mL×2) 萃取。有机相合并后，用水 (500 mL) 和饱和氯化钠溶液 (500 mL) 依次洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于 25 ～ 35 ℃减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱 [洗脱剂 正己烷和乙酸乙酯 (体积比 2 ∶ 1)] 纯化，得白色固体 **2**(23.8 g，89%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.08 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J*=10.8、3.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J*=10.8、6.6 Hz, 1H), 1.99 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.80 ～

1.86(m, 3H), 1.56 ～ 1.62(m, 3H), 1.43 ～ 1.51(m, 3H), 1.33～1.38(m, 3H), 1.14～1.21(m, 2H), 1.03(d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.96(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 69.16, 67.75, 52.91, 52.34, 41.84, 40.20, 38.21, 33.54, 26.63, 22.55, 17.37, 16.60, 13.55。MS-ESI(*m*/*z*): 235.21[M+Na]$^+$。

(*S*)-2-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-7*α*-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]丙-1-醇(4)

将化合物**2**(23.0 g，108.3 mmol)、DMF(50 mL)和三乙胺(43.8 g，433.3 mmol)加至500 mL反应瓶中，搅拌溶解，依次加入碘化钠(48.7 g，325.0 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(48.9 g，325.0 mmol)，氮气保护下升温至60～70 ℃，搅拌反应5 h，TLC(展开剂条件同化合物**2**)跟踪反应。降至20～30 ℃，加水(400 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(400 mL×3)萃取水相。有机相合并后，用水(500 mL)和饱和氯化钠溶液(500 mL)依次洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。向剩余物中加入1.0 mol/L TBAF的四氢呋喃溶液(250 mL)，于30～40 ℃搅拌反应2 h。TLC[展开剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比 10 ∶ 1)]跟踪反应。向反应液中加入乙酸乙酯(500 mL)和水(400 mL)，搅拌后静置分层，有机相用水(400 mL×2)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比 10 ∶ 1)]纯化，得无色油状物**4**(33.6 g，95%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 4.08(br s, 1H), 3.57(d, *J*=9.8、3.0 Hz, 1H), 3.26(dd, *J*=9.0、7.8 Hz, 1H), 1.99(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.75 ～ 1.87(m, 3H), 1.40 ～ 1.58(m, 5H), 1.28 ～ 1.35(m, 3H), 1.09 ～ 1.20(m, 2H), 0.97(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.94(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.03(s, 6H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 69.31, 67.73, 53.22, 52.31, 41.79, 40.19, 38.51, 33.60, 26.62, 26.01, 22.63, 18.39, 17.40, 16.81, 13.62, －5.30, －5.39。MS-ESI(*m*/*z*): 349.58[M+Na]$^+$。

(*S*)-2-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-7*α*-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]-1-碘丙烷(5)

将三苯基膦(60.2 g，229.6 mmol)、咪唑(27.6 g，459.2 mmol)和DCM(500 mL)加至1 L反应瓶中，搅拌溶解后降至0～10 ℃，分批加入碘(58.3 g，229.6 mmol)，再加入化合物**4**(30.0 g，91.9 mmol)的DCM(100 mL)溶液，氮气保护下于20～30 ℃搅拌反应2 h，TLC[展开剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比 10 ∶ 1)]跟踪反应。将反应混合物依次用5%硫代硫酸钠溶液(500 mL)、水(500 mL)和饱和氯化钠水溶液(500 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱(洗脱剂 正己烷)纯化，得白色固体**5**(39.3 g，98%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 3.99(s, 1H), 3.32(d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.17(dd, *J*=9.6、5.2 Hz, 1H), 1.90(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.76 ～ 1.84(m, 2H), 1.66(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.54 ～ 1.59(m, 1H), 1.08 ～ 1.40(m, 8H), 0.98(d, *J*=5.2 Hz, 3H), 0.94(s, 3H), 0.88(s, 9H), －0.01(s, 6H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 69.32, 56.02, 52.71, 42.12, 40.29, 36.38, 34.33, 26.59, 25.78, 22.89, 21.71, 21.69, 20.69, 18.01, 17.59, 14.58, －4.81, －5.22。MS-ESI(*m*/*z*): 459.48[M+Na]$^+$。

(5*R*)-5-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲基硅氧基-7*α*-甲基八氢-1*H*-茚基]己酸乙酯(6)

将活化锌粉(34.2 g，522.3 mmol)、六水合氯化镍(31.0 g，130.6 mmol)、丙烯酸乙酯(61.0 g，609.4 mmol)和吡啶(400 mL)加至1 L反应瓶中，氮气保护下于60～70 ℃搅拌1 h，降温至30～40 ℃滴加**5**(38.0 g，87.1 mmol)的吡啶(100 mL)溶液，于30～40 ℃搅拌反应4 h，TLC[展开剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比 20 ∶ 1)]跟踪反应。反应液中加入乙酸乙酯(600 mL)稀释，在硅藻土(100 g)助滤下抽滤，所得棕褐色混悬液依次用水(500 mL×2)和饱和氯化钠溶液(500 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃浓缩。剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比 30 ∶ 1)]纯化，得无色油状物**6**(31.5 g，88%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 4.15(q, *J*=14.3、7.1 Hz, 2H), 4.00(br s, 1H), 2.20 ～ 2.31(m, 2H), 1.96(d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.76 ～ 1.84(m, 2H), 1.63 ～ 1.73(m, 2H), 1.46～1.58(m, 2H), 1.30～1.42(m, 3H), 1.26(t,

J=6.0 Hz, 3H), 1.20 ～ 1.23(m, 2H), 1.02 ～ 1.13(m, 3H), 0.92(d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.01(s, 6H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 174.07, 69.47, 60.14, 56.51, 53.07, 42.13, 40.71, 35.46, 35.27, 35.02, 34.84, 27.26, 25.83, 23.06, 21.57, 18.55, 18.04, 17.68, 14.29, 13.70, －4.78, －5.15。MS-ESI(*m*/*z*): 433.70[M+Na]$^+$。

(6*R*)-6-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲基硅氧基-7*α*-甲基八氢-1*H*-茚基]-1,1,1-三氟-2-三氟甲基-2-庚醇(8)

将化合物**6**(30.0 g，73.0 mmol)、1.0 mol/L TBAF的四氢呋喃溶液(15 mL)、$TMSCF_3$(31.2 g，219.1 mmol)和正戊烷(200 mL)加至500 mL反应瓶中，氮气保护下于20～30 ℃搅拌反应2 h，TLC(展开剂条件同化合物**2**)跟踪反应。将所得棕色反应溶液加至水(100 mL)中淬灭反应，静置分层，有机相经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。向剩余物中加入1.0 mol/L TBAF的四氢呋喃溶液(100 mL)，搅拌10 min，加入乙酸乙酯(200 mL)稀释，依次用水(200 mL×2)和饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，于25～35 ℃浓缩滤液。将剩余物、1.0 mol/L TBAF的四氢呋喃(15 mL)溶液、$TMSCF_3$(31.2 g，219.1 mmol)和正戊烷(200 mL)加至500 mL反应瓶中，氮气保护下于20～30 ℃搅拌反应2 h，TLC(展开剂条件同化合物**6**)跟踪反应。将棕褐色反应溶液加至水(100 mL)中淬灭反应，有机相合并后经无水硫酸镁干燥，抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。向所得残留物中加入1.0 mol/L TBAF的四氢呋喃(100 mL)溶液，搅拌10 min，加入乙酸乙酯(200 mL)，依次用水(200 mL×2)和饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(洗脱剂条件同化合物**6**)纯化，得淡黄色油状物**8**(34.6 g，94%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 4.00(br s, 1H), 2.83(s, 1H), 1.90～1.96(m, 2H), 1.76～1.85(m, 3H), 1.66～1.68(m, 3H), 1.52 ～ 1.58(m, 2H), 1.33 ～ 1.41(m, 6H), 1.03 ～ 1.13(m, 3H), 0.98(s, 3H), 0.90 ～ 0.95(d, *J*=6.18 Hz, 3H), 0.89(s, 9H), 0.01(s, 6H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 69.44, 56.65, 42.17, 40.71, 36.07, 35.03, 34.39, 30.82, 27.35, 25.64, 23.05, 18.52, 18.05, 17.67, 13.73, －4.77, －5.19。MS-ESI(*m*/*z*): 527.28[M+Na]$^+$。

(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-[(2*R*)-7,7,7-三氟-6-羟基-6-三氟甲基]庚基-7*α*-甲基八氢-1*H*-茚-4-醇(9)

将化合物**8**(34.0 g，67.4 mmol)、四氢呋喃(100 mL)和甲醇(200 mL)加至500 mL反应瓶中，加35%盐酸(35 mL)，氮气保护下于20～30 ℃搅拌反应10 h，TLC[展开剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比5∶1)]跟踪反应。反应液用DCM(500 mL)稀释，缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调至pH 8左右，依次用水(400 mL×2)和饱和氯化钠溶液(400 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比3∶1)]纯化，得白色固体**9**(23.9 g，91%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 4.08(s, 1H), 3.31(s, 1H), 2.01(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.89 ～ 1.94(m, 1H), 1.80～1.85(m, 4H), 1.55～1.62(m, 2H), 1.27～1.49(m, 9H), 1.14 ～ 1.17(m, 1H), 1.06 ～ 1.08(m, 2H), 0.93(s, 3H), 0.91(d, *J*=6.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 69.51, 56.51, 52.54, 41.89, 40.34, 36.11, 36.05, 33.48, 30.90, 27.17, 22.48, 18.42, 17.40, 13.53。MS-ESI(*m*/*z*): 413.38[M+Na]$^+$。

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*R*)-7,7,7-三氟-6-羟基-6-三氟甲基]庚基-7*α*-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮(10)

将化合物**9**(20.0 g，51.2 mmol)和DCM(400 mL)加至1 L反应瓶中，加入PDC(48.2 g，128.1 mmol)，氮气保护下于20～30 ℃搅拌反应3 h，TLC[展开剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比3∶1)]跟踪反应。反应液在硅藻土(100 g)助滤下抽滤，所得褐色滤液于25～35 ℃减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比8∶1)]纯化，得白色固体**10**(19.5 g，98%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 2.93(s, 1H), 2.27 ～ 2.37(m, 3H), 2.14 ～ 2.20(m, 1H), 1.81 ～ 1.94(m, 5H), 1.75 ～ 1.70(m, 2H), 1.59 ～

1.63(m, 3H), 1.27 ～ 1.46(m, 5H), 1.05(s, 3H), 0.93(d, *J*=6.7 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 61.34, 50.45, 48.75, 40.19, 36.44, 35.86, 34.27, 30.69, 27.85, 23.04, 21.27, 20.74, 18.96。MS-ESI(*m*/*z*): 411.17[M+Na]$^+$。

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*R*)-7,7,7-三氟-6-三乙基硅氧基-6-三氟甲基]庚基-7*α*-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮(11)

将化合物**10**(18.5 g，47.6 mmol)、咪唑(14.6 g，214.3 mmol)和DCM(370 mL)加至1 L反应瓶中，降至0～10 ℃，氮气保护下加入TESOTf(37.8 g，142.9 mmol)，升温至25～35 ℃搅拌反应12 h，TLC(展开剂条件同化合物**6**)跟踪反应。降温至0～10 ℃，加入5%盐酸(150 mL)淬灭反应，有机相合并后，依次用饱和碳酸氢钠溶液(200 mL)、水(200 mL)和饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比100∶1)]纯化，得无色油状物**11**(23.2 g，97%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 2.44～2.47(dd, *J*=11.7、7.5 Hz, 1H), 2.20 ～ 2.31(m, 2H), 2.11 ～ 2.13(d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.99～2.04(m, 1H), 1.84～1.95(m, 3H), 1.71 ～ 1.79(m, 2H), 1.50 ～ 1.61(m, 3H), 1.29～1.47(m, 5H), 1.06～1.10(m, 1H), 0.98(s, 3H), 0.95 ～ 0.97(t, *J*=7.9 Hz, 9H), 0.66 ～ 0.70(q, *J*=7.9 Hz, 6H), 0.64(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 211.98, 61.98, 55.54, 49.92, 40.92, 39.00, 36.17, 35.42, 32.82, 27.56, 24.06, 19.10, 18.90, 18.66, 12.49, 6.51, 5.86。MS-ESI(*m*/*z*): 525.26[M+Na]$^+$。

(1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-1,3-二(叔丁基二甲基硅氧基)-25-(三乙基硅氧基)-9,10-断胆甾-5,7,10(19)-三烯(13)

将化合物**12**(38.2 g，65.7 mmol，甘肃皓天医药科技有限责任公司)和无水四氢呋喃(380 mL)加至1 L反应瓶中，氮气保护下降温至－80～－70 ℃，滴加1.6 mol/L正丁基锂的正己烷溶液(55 mL)，加入化合物**11**(22.0 g，43.8 mmol)的无水四氢呋喃(110 mL)溶液，于－80～－70 ℃搅拌反应2 h，再升温至－40 ℃搅拌1 h，TLC[展开剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比10∶1)]跟踪反应。加水(200 mL)淬灭反应，反应液在室温下用乙酸乙酯(250 mL×2)萃取，有机相合并后，依次用水(400 mL)和饱和氯化钠溶液(400 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂 正己烷和乙酸乙酯(体积比150∶1)]纯化，得无色胶状物**13**(33.4 g，88 %)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$)δ: 6.19(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.97(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.12(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.81(d, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.32(dd, *J*=6.7、4.0 Hz, 1H), 4.12 ～ 4.14 (m, 1H), 1.90 ～ 1.94(m, 2H), 1.78 ～ 1.82(m, 3H), 1.68 ～ 1.74(m, 2H), 1.58～1.64(m, 2H), 1.47～1.52(m, 2H), 1.40～1.44(m, 2H), 1.29 ～ 1.33(m, 2H), 1.18 ～ 1.25(m, 4H), 0.95 ～ 1.02(m, 1H), 0.89 ～ 0.91(t, *J*=8.0 Hz, 9H), 0.87 ～ 0.89(d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.82(s, 18H), 0.64(q, *J*=15.8、7.9 Hz, 6H), 0.48(s, 3H), 0.07(s, 6H), 0.01(s, 6H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$)δ: 148.36, 140.91, 135.06, 123.15, 117.97, 111.22, 72.15, 67.54, 56.52, 56.33, 46.06, 45.70, 44.73, 40.62, 36.33, 35.96, 32.83, 31.61, 29.72, 28.96, 28.88, 27.25, 25.76, 23.57, 23.50, 22.67, 22.16, 19.96, 18.77, 18.25, 18.17, 14.13, 11.97, 6.50, 5.86, －4.66, －4.67, －4.77, －5.06。MS-ESI(*m*/*z*): 890.17[M+Na]$^+$。

氟骨化三醇(1)

将化合物**13**(30.0 g，34.6 mmol)、无水四氢呋喃(100 mL)和1.0 mol/L TBAF的四氢呋喃溶液(173 mL)加至1 L反应瓶中，氮气保护下40～50 ℃搅拌反应6 h，TLC[展开剂DCM和甲醇(体积比15∶1)]跟踪反应。反应液中加入乙酸乙酯(300 mL)，再依次用水(250 mL)和饱和氯化钠溶液(250 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后抽滤，滤液于25～35 ℃减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱[洗脱剂DCM和甲醇(体积比50∶1)]纯化，得粗产物(17.8 g)。将粗产物和DCM(712 mL)加至3 L反应瓶中，搅拌升温至30～35 ℃溶清，滴加正己烷(712 mL)，降至－30～－20 ℃搅拌析晶3 h。抽滤，滤饼用正己

烷（50 mL）淋洗，于 25 ～ 35 ℃减压干燥 2 h，得白色固体 **1**（16.9 g，93％）。纯度 99.7％［HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Pack ODS-AM 反相柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱（0—40 min，A 45％—30％；40—45 min，A 30％—0；45—60 min，A 0；60—60.1 min，A 0—45％；60.1—70 min，A 45％）；检测波长 265 nm；柱温 10 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。**1** 保留时间为 37.1 min］。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.39（d, *J*=11.2 Hz, 1H）, 6.02（d, *J*=11.2 Hz, 1H）, 5.32（s, 1H）, 5.00（s, 1H）, 4.43（br s, 1H）, 4.23（br s, 1H）, 3.06（s, 1H）, 2.81 ～ 2.84（dd, *J*=12.8、4.6 Hz, 1H）, 2.59 ～ 2.61（dd, *J*=13.4、3.4 Hz, 1H）, 2.30 ～ 2.33（dd, *J*=13.4、6.5 Hz, 1H）, 1.98 ～ 2.04（m, 3H）, 1.88 ～ 1.94（m, 4H）, 1.67 ～ 1.71（m, 2H）, 1.46 ～ 1.59（m, 2H）, 1.37 ～ 1.43（m, 3H）, 1.24 ～ 1.33（m, 3H）, 1.05 ～ 1.07（m, 1H）, 0.95（d, *J*=6.5 Hz, 3H）, 0.55（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 147.58, 143.11, 132.92, 125.04, 117.08, 111.85, 70.84, 66.91, 56.40, 56.30, 45.97, 45.24, 42.82, 40.47, 36.17, 35.93, 30.83, 29.07, 27.65, 23.57, 22.26, 18.70, 18.49, 12.02。MS-ESI（*m*/*z*）: 547.26［M+Na］$^{+}$。

参考文献：

［1］ OHTSUKA N, URAYAMA K. Pharmacological action and clinical effects of falecalcitriol, a highly potent derivative of active vitamin D_3 ［J］. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2002, **120**(6): 427-436.

［2］ AZHAGIYA SINGAM E R, DURKIN K A, La MERRILL M A, *et al*. The vitamin D receptor as a potential target for the toxic effects of per- and polyfluoroalkyl substances（PFASs）: an *in-silico* study ［J］. *Environ Res*, 2023, **217**: 114832-114843.

［3］ YAMANAKA R, MORI R. Vitamin D action that inhibits muscle tissue calcium accumulation: JP, 202565076A ［P］. 2024-10-04.

［4］ HUBER F M E. Methods of selective deprotection and synthesis of transhydrindane-skeleton-based compounds: WO, 2025108575A1 ［P］. 2025-05-30.

［5］ 陈阳生, 马庆童, 邱传龙, 等. 艾地骨化醇强制降解试验降解产物的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(7): 932-939.

［6］ 马庆童, 刘振玉, 牛建兴, 等. 氟骨化三醇合成路线图解［J］. 中国药物化学杂志, 2025, **35**(2): 156-160.

［7］ KOBAYASHI Y, TAGUCHI T, MITSUHASHI S, *et al*. Studies on organic fluorine compounds. XXXIX. Studies on steroids. LXXIX. Synthesis of 1α,25-dihydroxy-26,26,26,27,27,27-hexafluorovitamin D_3 ［J］. *Chem Pharm Bull*, 1982, **30**: 4297-4303.

［8］ KATO Y, NAKANO Y, SANO H, *et al*. Synthesis of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3-26,23-lactams（DLAMs）, a novel series of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 antagonist ［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, **14**(10): 2579-2583.

［9］ KAWAGOE F, SUGIYAMA T, UESUGI M, *et al*. Recent developments for introducing a hexafluoroisopropanol unit into the vitamin D side chain ［J］. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, **177**: 250-254.

［10］ MASAHIKO I, KAZUHIKO T, AKIHITO D, *et al*. Synthesis and biological evaluations of A-ring isomers of 26,26,26,27,27,27-hexafluoro-1,25-dihydroxyvitamin D_3 ［J］. *Bioorg Med Chem*, 2000, **8**(8): 2157-2166.

［11］ PAAREN H E. Hexafluoro-vitamin synthesis and crystallization method, solvent and product: US, 6080879A ［P］. 2000-06-27.

［12］ LAMBLIN M, DABBAS B, SPINGARN R, *et al*. Vitamin D receptor agonist/histone deacetylase inhibitor molecular hybrids ［J］. *Bioorg Med Chem*, 2010, **18**(11): 4119-4137.

［13］ 马庆童, 刘振玉, 刘昭嵘, 等. 一种氟骨化醇CD环中间体的制备方法: 中国, 116354790A ［P］. 2023-06-30.

［14］ 马庆童, 牛建兴, 邱传龙, 等. 一种氟骨化醇的制备方法: 中国, 114276284A ［P］. 2022-04-05.

［15］ PRAKAS G K S, KRISHNAMURTI R, OLAH G A. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane（TMS-CF_3）, a trifluoromethide equivalent ［J］. *J Am Chem Soc*, 1989, **111**: 393-395.