氟骨化三醇有关物质的控制与合成

马庆童，刘振玉，牛建兴，刘光灏，陈阳生 *
（青岛国信制药有限公司，山东青岛 266426）

摘要：文章基于氟骨化三醇的分子结构及其合成工艺特征，结合文献调研，明确了 5 种有关物质，涵盖工艺杂质、降解杂质及潜在杂质，分别为（1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*,23*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10(19),23- 四烯 -1,3,25- 三醇（**F2**）、（1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10(19)- 三烯 -1,3,25- 三醇（**F3**）、（1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,6*Z*,8*Z*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5(10),6,8(9)- 三烯 -1,3,25- 三醇（**F4**）、（1*S*,3*R*,14*S*,20*S*,5*Z*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10(19)- 三烯 -1,3,25- 三醇（**F5**）与（1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10(19),24- 四烯 -1,3- 二醇（**F6**）。通过系统分析各杂质的生成途径，并依据其实测含量，分别建立了相应的控制策略。此外，该研究定向合成了有关物质 **F2**、**F4**、**F5** 和 **F6**，为相关分析方法的开发与质量标准的建立提供了必需的对照品支持。

关键词：氟骨化三醇；有关物质；合成；质量控制
中图分类号：TQ460.6^{+}3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)09-1054-16
引用：马庆童, 刘振玉, 牛建兴, 等. 氟骨化三醇有关物质的控制与合成[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1054-1069.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.005

Control and Synthesis of Falecalcitriol Related Substances

MA Qingtong, LIU Zhenyu, NIU Jianxing, LIU Guanghao, CHEN Yangsheng*
(*Qingdao Conson Pharmaceutical Co., Ltd., Qingdao 266426*)

ABSTRACT: Based on the characteristics of molecular structure and synthetic process of falecalcitriol, together with a literature review, five related substances were identified, including process impurities, degradation impurities, and potential impurities. These were (1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*,23*E*)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19),23-tetraene-1,3,25-triol (**F2**), (1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol (**F3**), (1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,6*Z*,8*Z*)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5(10),6,8(9)-triene-1,3,25-triol (**F4**), (1*S*,3*R*,14*S*,20*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol (**F5**), and (1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19),24-tetraene-1,3-diol (**F6**). By systematically analyzing the formation pathways and actual detected levels of these related substances, corresponding control strategies were established. Furthermore, related substances **F2**, **F4**, **F5** and **F6** were synthesized in this study, providing essential references for analytical method development and quality standard formulation.

Key Words: falecalcitriol; related substance; synthesis; quality control

氟骨化三醇（falecalcitriol，**1**），化学名称为 26,26,26,27,27,27- 六氟 -1α,25- 二羟基维生素 D_3，CAS 登录号为 83805-11-2，由日本大正、桔生和住友公司联合研发。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。**1** 是骨化三醇类似物，因侧链里的 26,26,26,27,27,27- 六氟异丙醇结构片段而免于被 CYP24A1 代谢失活，其 23- 羟基化代谢物仍具有高活性[1-2]。

1 的合成路线依据起始物料与关键中间体的差异，主要可分为线性合成和汇聚式合成 2 种[3]。参照《化学原料药制备和结构确证研究的技术指导原

收稿日期：2026-02-28
作者简介：马庆童，工程师，从事化学药物和海洋新药的研究。
通信作者：陈阳生，研究员，从事化学药物和海洋新药的研究。

则》与 ICH Q11 指导原则《原料药开发和生产》的相关要求，本研究选取如图 1 所示的合成路线[4]开展杂质分析工作，并将该路线中的（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 -2- 基]-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 醇（**9**）作为注册申报时认定的起始物料。杂质研究的目的包括以下 2 点：①通过系统分析杂质的来源与去向，将杂质水平控制在合理范围内，从而确保原料药质量；②通过定向合成杂质对照品，为相关分析方法的开发与质量标准的建立提供必要的物质基础。

根据《日本药局方》药品访谈表（Interview Form，IF）公布的 **1** 特定杂质（1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*,23*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10（19）,23- 四烯 -1,3,25- 三醇（**F2**）、（1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10（19）- 三烯 -1,3,25- 三醇（**F3**），以及 **1** 类似物的杂质类型，结合 **1** 合成路线（图 1）的工艺特点，列出 **1** 的有关物质，具体如图 2 所示。其中（1*S*,3*R*,14*R*,5*E*,6*Z*,8*Z*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5（10）,6,8（9）- 三烯 -1,3,25- 三醇（**F1**）是 **1** 的前体，为活性物质，不作为杂质控制；**F3** 是降解杂质，（1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,6*Z*,8*Z*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10-

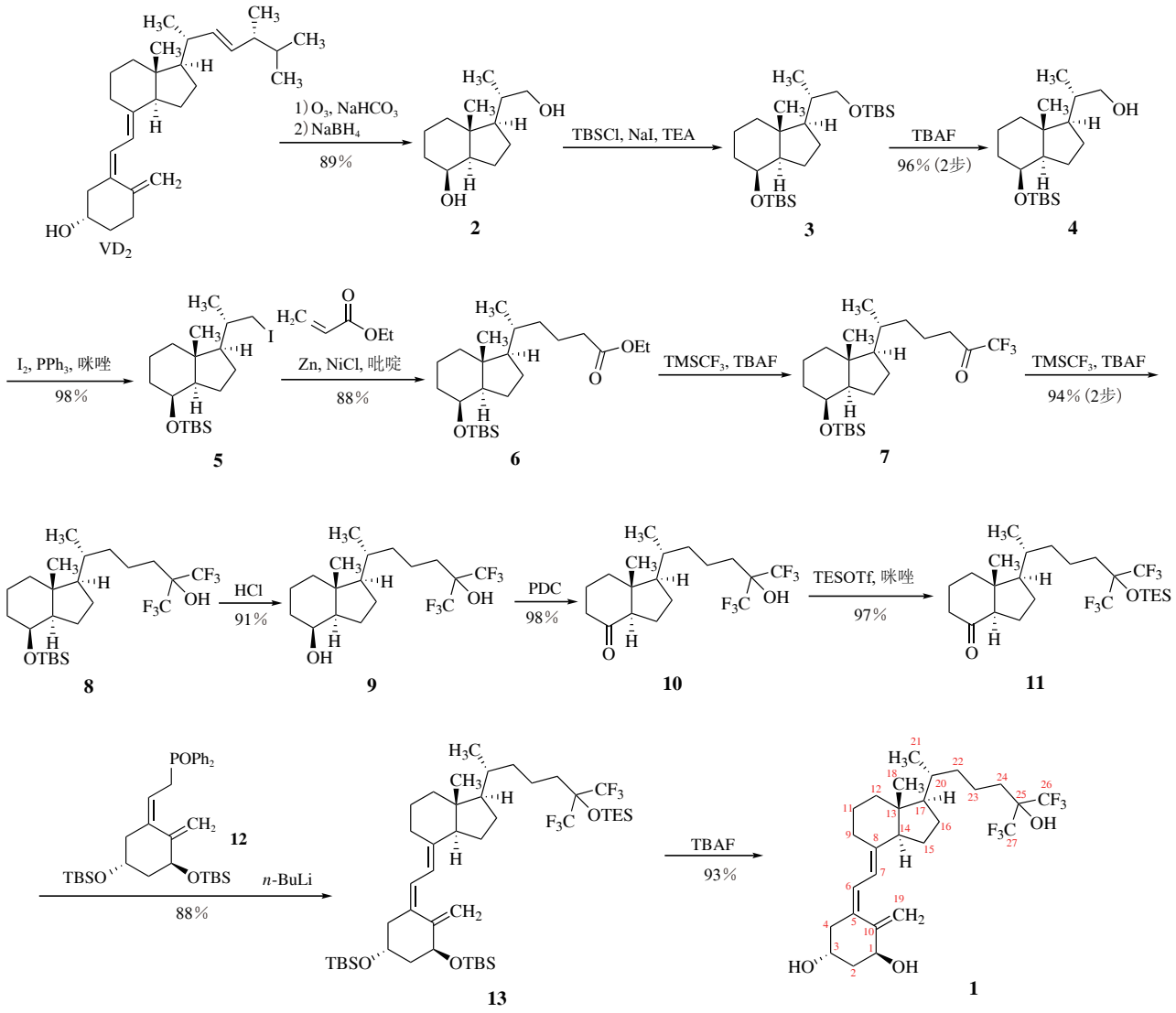


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

开环胆甾-5(10),6,8(9)-三烯-1,3,25-三醇（**F4**）、(1*S*,3*R*,14*S*,20*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-9,10-开环胆甾-5,7,10(19)-三烯-1,3,25-三醇（**F5**）和(1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-9,10-开环胆甾-5,7,10(19),24-四烯-1,3-二醇（**F6**）是潜在工艺杂质。

中间体（5*R*)-5-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]己酸乙酯（**6**）的合成采用镍试剂催化的Negishi交叉偶联反应。根据文献[5-6]报道，在该类反应中，若与双键相连的基团为芳基，易发生*β*-消除反应形成不饱和结构；若与双键相连的是酯基，则镍（Ni）会与甲氧基上的氧原子发生配位反应，促使C—Ni键质子化，生成饱和亚甲基，但此条件下也可能发生*β*-消除反应。因此，中间体（*S*)-2-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-(叔丁基二甲硅氧基)-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]-1-碘丙烷（**5**）与丙烯酸乙酯反应的主要产物为中间体**6**，同时会生成副产物（2*E*,5*R*)-5-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]己-2-烯酸乙酯（**6'**，其在**6**中的含量为0.37%）。副产物**6'**在后续合成工艺中还可逐级传递。经检测，**6'**的下游产物（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-[(2*R*,4*E*)-7,7,7-三氟-6-羟基-6-三氟甲基-4-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-醇（**F2a**）在中间体**9**中的含量为0.32%，**F2**在**1**粗品中的含量为0.27%，具体产生路径如图3所示。

为控制**F2**含量，本研究在中间体**9**中设立了**F2a**的质量控制项。研究表明，常规纯化方法（如硅胶柱色谱、重结晶）对降低**F2a**含量的效果均不明显。在**1**粗品中，采用硅胶柱色谱法及多种溶剂体系进行重结晶（表1），均不能有效降低**F2**含量。（注：**1**粗品中**F1**～**F6**的初始含量分别为1.2%、0.27%、0.45%、0.08%、0和0。）

鉴于**F2a**结构中仅含一个不饱和双键，而中间体**9**本身不含不饱和结构，可通过氢化还原将**F2a**转化为中间体**9**，从而实现杂质去除。**F2a**含量较低，因此采用氢气球微正压体系在钯炭催化下进行氢化

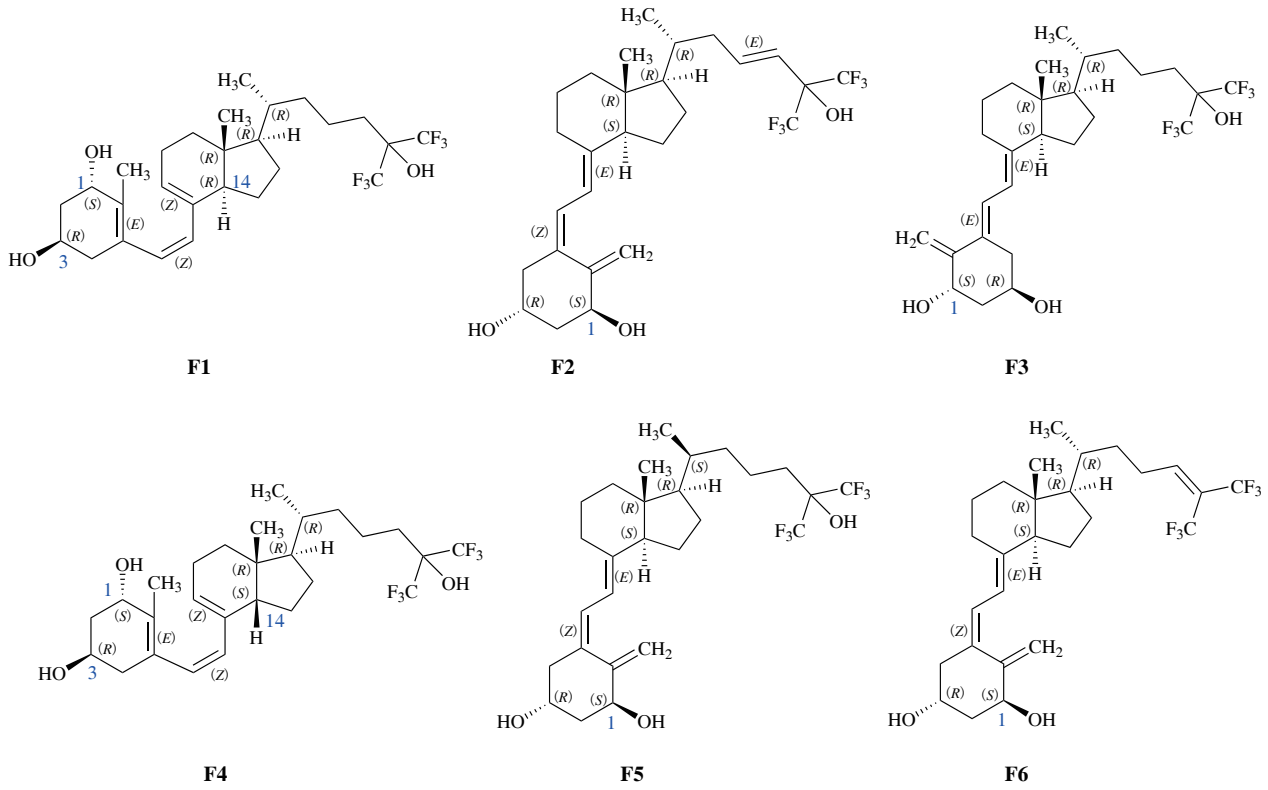


图2　1潜在有关物质的化学结构

Fig.2　Chemical Structures of **1** Potential Related Substances

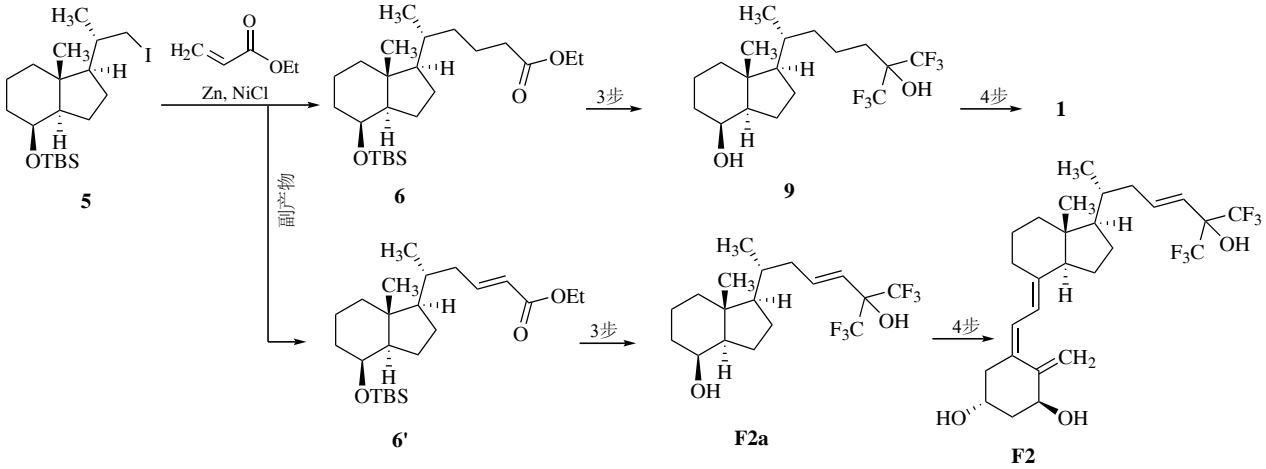


图 3 有关物质 F2 的产生途径

Fig.3 Generation Pathway of Related Substance **F2**

表 1 不同溶剂体系重结晶对 1 粗品的纯化效果

Tal.1 Results of the Recrystallization of Crude Product **1** in Different Solvents

重结晶溶剂体系		收率/%	杂质含量/%			
溶剂比例	用量/(mL·g^{-1})		F1	F2	F3	F4
DCM 和正己烷（1 ∶ 1）	60	93.5	0.06	0.26	0.43	0
乙酸乙酯和正己烷（1 ∶ 15）	45	90.6	0.05	0.25	0.42	0
甲基叔丁基醚和正己烷（1 ∶ 4）	20	78.3	0.03	0.24	0.44	0
乙醚和正己烷（1 ∶ 20）	20	68.0	0.02	0.25	0.42	0
异丙醚和正己烷（1 ∶ 2）	60	69.0	0.02	0.24	0.42	0
甲苯和 DCM（2 ∶ 1）	60	84.5	0.04	0.25	0.43	0

反应。经该步还原除杂处理后，中间体 **9** 中未检出 **F2a**；继而以此批次 **9** 为原料制备化合物 **1**，终产物中亦未检出 **F2**。由此可见，在中间体 **9** 的制备中引入氢化还原除杂步骤，可彻底去除 **F2a**，进而有效控制终产物 **1** 中杂质 **F2** 的含量。

F3 为 **1** 的 5,6- 位反式异构体，其来源主要有 2 个，具体如图 4 所示。①源于起始原料中存在的反式杂质。据文献[7]报道，在含有 19- 位亚甲基的骨化醇类似物的汇聚式合成路径中，化合物（2*Z*）-2-[（3*S*,5*R*）-3,5- 二（叔丁基二甲硅氧基）-2- 亚甲基环己基］乙基二苯基氧膦（**12**）中混有的反式异构体（2*E*）-2-[（3*S*,5*R*）-3,5- 二（叔丁基二甲硅氧基）-2- 亚甲基环己基］乙基二苯基氧膦（**12'**），与（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 -2- 基］-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（**11**）经偶联、脱保护后生成（1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,7*Z*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10（19）- 三烯 -1,3,25- 三醇（**F3a**）和 **F3**；其中，**F3a** 不稳定，可迅速转化为 **1**。② **F3** 本身也是骨化醇类衍生物的光降解产物。文献[8]指出，**1** 在特定条件（尤其光照）下可发生异构化，产生 **F3**。

本研究采用含 0.05% **12'** 的 **12** 与 **11** 反应，经脱保护后得 **1** 粗品，其中检测到 **F3** 含量为 0.45%。该结果验证了 **F3** 主要来源于化合物 **1** 降解的推论。因此，仅通过控制原料 **12** 中 **12'** 的含量，难以有效控制终产物中的 **F3**，必须采取相应措施降低 **F3** 的含量。由于 **F3** 与 **1** 的极性相近，常规分离和纯化手段对降低 **F3** 含量的效果有限，如硅胶柱色谱法难以实现二者的有效分离。制备型液相色谱虽可显著降低 **F3** 含量，但方法开发难度大，且后续放大生产所需的设备与时间成本较高。此外，多种溶剂体系中的重结晶法对 **F3** 的去除效果亦不理想（表 1）。

本研究基于化学选择性除杂的策略，通过对比分析 **F3** 与 **1** 的结构，发现 **F3** 分子中存在顺式共轭双烯结构，因此可通过亲双烯试剂与之发生 Diels-Alder 反应实现除杂。该反应生成的衍生物（5*S*,7*R*）-1-[[1-[（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基庚 -2-

基］-7a- 甲基八氢 -4*H*- 茚 -4- 亚基］甲基］-5,7- 二羟基 -1,2,3,4,5,6,7,8- 八氢 -2,3- 萘二酸（**F3c**，图 5），与 **1** 的极性差异显著，进而可利用硅胶柱色谱等常规方法实现 **F3** 的针对性清除[9-10]。

筛选了顺丁烯二酸酐、顺丁烯二羧酸二甲酯、丙烯酸乙酯、丙炔酸乙酯等常见亲双烯试剂与 **F3** 的反应效果。结果（表 2）表明，顺丁烯二酸酐的反应效率较高，与 **F3** 反应生成的加合物（6*R*,8*S*）-4-［［1-［（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基庚 -2- 基］-7a- 甲基八氢 -4*H*- 茚 -4- 亚基］甲基］-3a,4,5,6,7,8,9,9a- 八氢 -6,8- 二羟基萘并［2,3-*c*］呋喃 -1,3- 二酮（**F3b**）易水解，生成的含 2 个羧基的衍生物 **F3c** 与 **1** 极性差异显著，通过常规分离方法即可有效去除。

本研究继续优化了顺丁烯二酸酐的除杂反应条件。未除杂时，**1** 粗品中 **F3** 含量为 0.45%，经不同条件的除杂反应、碳酸氢钠溶液水解中和及硅胶柱色谱纯化后，所得 **1** 中 **F3** 的残留量如表 3 所示。结果表明，在顺丁烯二酸酐用量为 **F3** 含量的 2.0 ～ 3.0

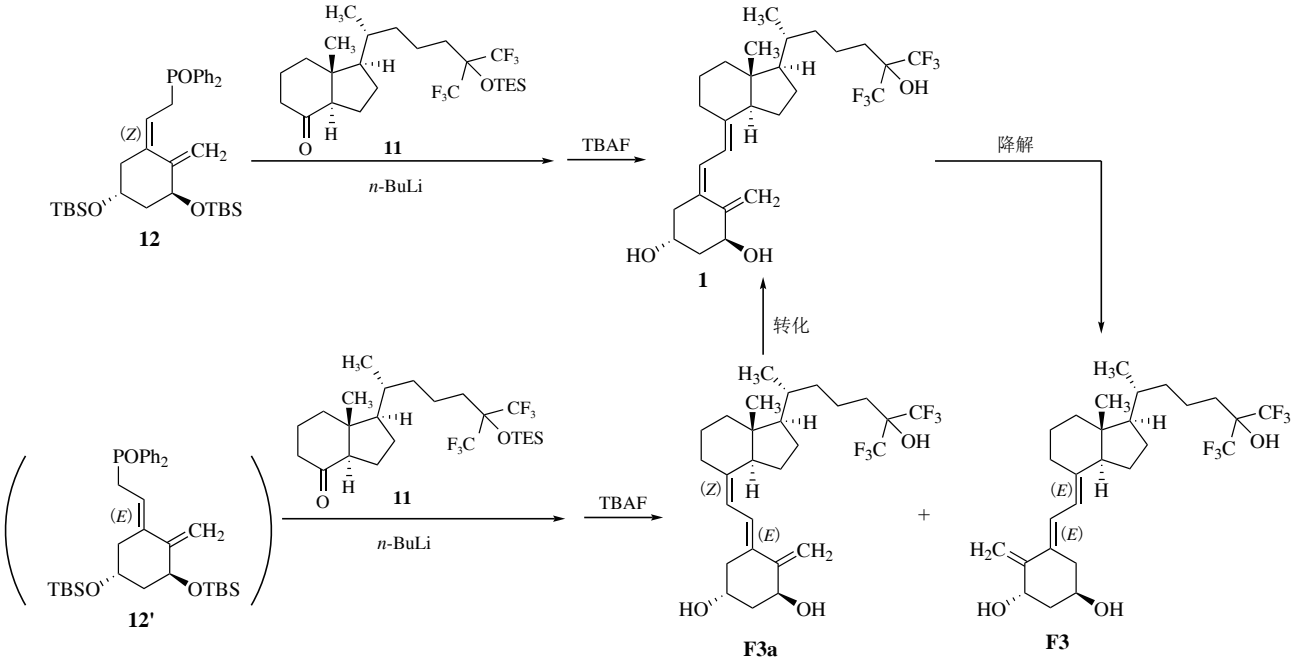


图 4　有关物质 F3 的产生途径

Fig.4　Generation Pathway of Related Substance **F3**

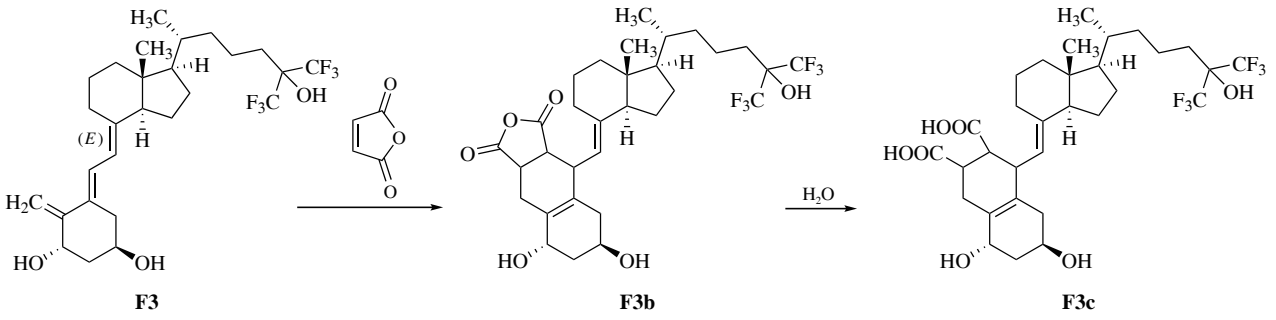


图 5　有关物质 F3 的除去

Fig.5　Removal of Related Substance **F3**

表 2 去除有关物质 F3 的不同反应条件

Tab.2 Different Reaction Conditions for Removal of Related Substance **F3**

试剂	用量[1)]/eq	反应温度 /℃	反应时间 /h
顺丁烯二酸酐	2	35 ～ 40	1
顺丁烯二羧酸二甲酯	2	35 ～ 40	2
丙烯酸乙酯	2	35 ～ 40	5
丙炔酸乙酯	2	35 ～ 40	6

注：[1)]**F3** 用量为 1 eq。

表 3 去除 1 粗品中有关物质 F3 的优化结果

Tab.3 Optimization Results for Removal of Related Substance **F3** in Crude Product **1**

顺丁烯二酸酐用量[1)]/eq	反应温度 /℃	反应时间 /h	**F3** 含量 /%
2	35 ～ 40	1	0.02
2	25 ～ 30	1	0.04
3	35 ～ 40	1	未检出
3	25 ～ 30	1	0.01

注：[1)]**F3** 用量为 1 eq。

倍、反应温度 25 ～ 40 ℃、反应时间 1 h 的条件下，**1** 中 **F3** 含量可降至 0.05%以下。

在合成中间体（1*R*,3a*R*,7a*R*）-1-[（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基庚 -2- 基]-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（**10**）的氧化反应中，会生成副产物（1*R*,3a*S*,7a*R*）-1-[（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基庚 -2- 基]-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（**10'**，含量 0.2%）。随后，在碱性条件下进行硅基保护反应制备 **11** 时，**10'** 会进一步转化为（1*R*,3a*S*,7a*R*）-1-[（2*R*）-7,7,7- 三氟 -6- 三乙基硅氧基 -6- 三氟甲基庚 -2- 基]-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（**11'**），同时反应新生成的 **11** 也会部分转变为 **11'**[11]，导致 **11** 中 **11'** 的含量上升至 1.5%。由于 **11'** 与 **12** 的偶联反应转化率较低，脱保护后在 **1** 粗品中可检测到（1*S*,3*R*,14*R*,5*Z*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10(19)- 三烯 -1,3,25- 三醇（**F4a**）和 **F4**，含量分别为 0.02%和 0.08%。后续试验证实，**F4a** 与 **F4** 存在互变异构现象，**F4** 是二者中的主要存在形式（图 6）。因此，在本工艺条件下，仅需控制 **F4** 的含量即可使 **F4a** 也处于可控范围内。

根据表 1 所列的重结晶纯化结果，多种溶剂体系均对 **F4** 表现出良好的去除效果。基于此，本研究

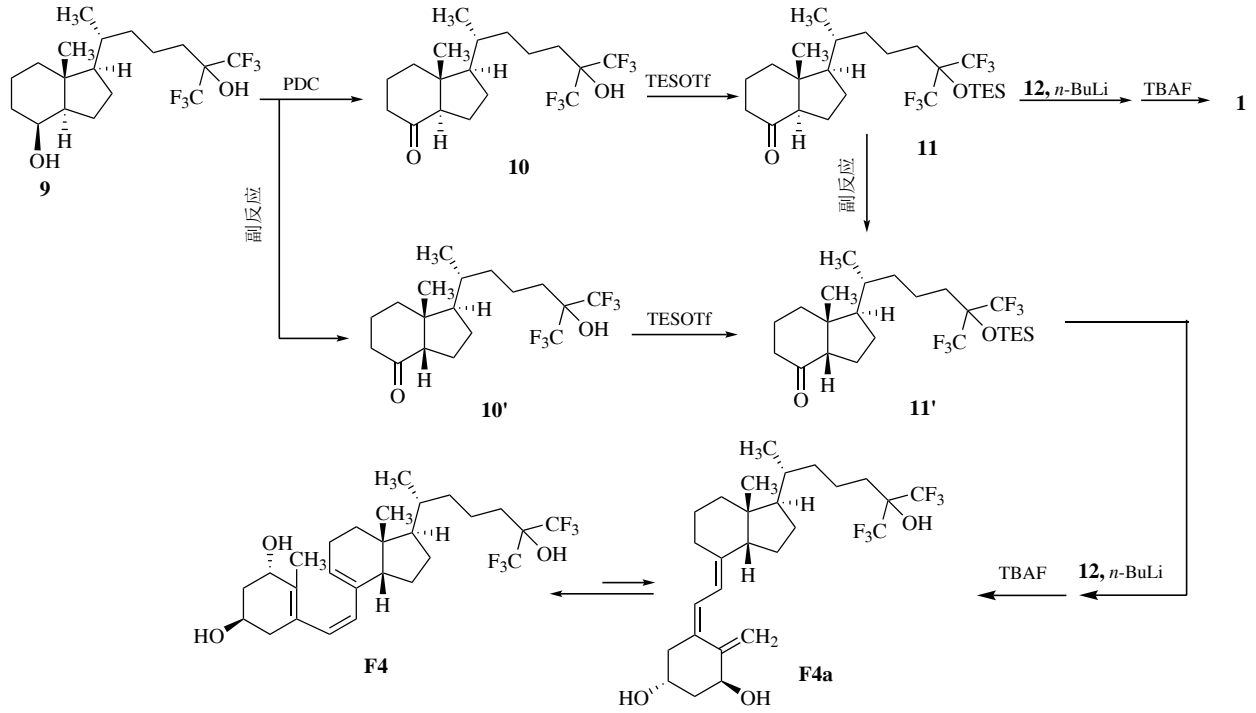


图 6 有关物质 F4 的产生途径

Fig.6 Generation Pathway of Related Substance **F4**

选择重结晶作为控制 **F4** 含量的主要纯化方法。

F5 的生成途径如图 7 所示。维生素 D_2 经臭氧氧化生成羰基化合物（αS,1R,3aR,7aR）-八氢-α,7a-二甲基-4-氧代-1*H*-茚-1-乙醛（**2a**），其侧链羰基通过烯醇互变异构可形成（1S,3aR,7aR）-1-[1-羟基丙-1-烯-2-基]-7a-甲基八氢-4*H*-茚-4-酮（**2b**）和（αR,1R,3aR,7aR）-八氢-α,7a-二甲基-4-氧代-1*H*-茚-1-乙醛（**2a'**）。其中，**2a'** 经硼氢化钠还原得到（*R*）-2-[（1R,3aR,4S,7aR）-4-羟基-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]丙-1-醇（**2'**），**2'** 在后续工艺中经 7 步反应转化为（1R,3aR,4S,7aR）-1-[（2S）-7,7,7-三氟-6-羟基-6-三氟甲基庚-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-醇（**F5a**），再经 4 步反应得到 **F5**。然而，在多批次中间体 **9** 的检测中，**F2a** 的最高含量仅为 0.02%，且在最终产物 **1** 中均未检出 **F5**。因此，本文仅阐述 **F5** 的合成路径，该有关物质在实际工艺中无需控制。

F6 的生成可能源于从中间体（6*R*）-6-[（1R,3aR,4S,7aR）-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]-1,1,1-三氟-2-三氟甲基-2-庚醇（**8**）到目标产物 **1** 的合成过程，侧链羟基发生消除反应，从而形成双键结构。本研究将 **F6** 作为潜在杂质进行定向合成，并将其作为对照品进行检测分析。结果显示，在中间体 **9**、**1** 粗品及最终成品中均未检出（1R,3aR,4S,7aR）-1-[（2R）-7,7,7-三氟-6-三氟甲基-5-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-醇（**F6a**）或 **F6**。因此，本文仅报道 **F6** 的合成方法，该杂质在实际工艺中也无需特别控制。

由于上述杂质及其对应中间体的合成路线较长，且与 **1** 的合成工艺基本一致，本文仅详细阐述关键中间体 **9** 及 **1** 相关杂质的合成路径，并进行结构确证，其余非关键步骤仅作简要说明。关于 **F3** 的合成，已有文献[12]报道可通过 **1** 与二氧化硫反应、再经碳酸氢钠脱除二氧化硫的方法制备（图 8），本文不再赘述。

F2 的合成路线如图 9 所示，采用按专利[13]公开方法制备的侧链炔基化合物（6*R*）-6-[（1R,3aR,4S,7aR）-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]-1,1,1-三氟-2-三氟甲基-3-庚炔-2-醇（**14**）为起始物料，通过双（2-甲氧基乙氧基）氢化铝钠（Red-Al）还原得到反式双键化合物（3E,6R）-6-[（1R,3aR,4S,7aR）-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]-1,1,1-三氟-2-三

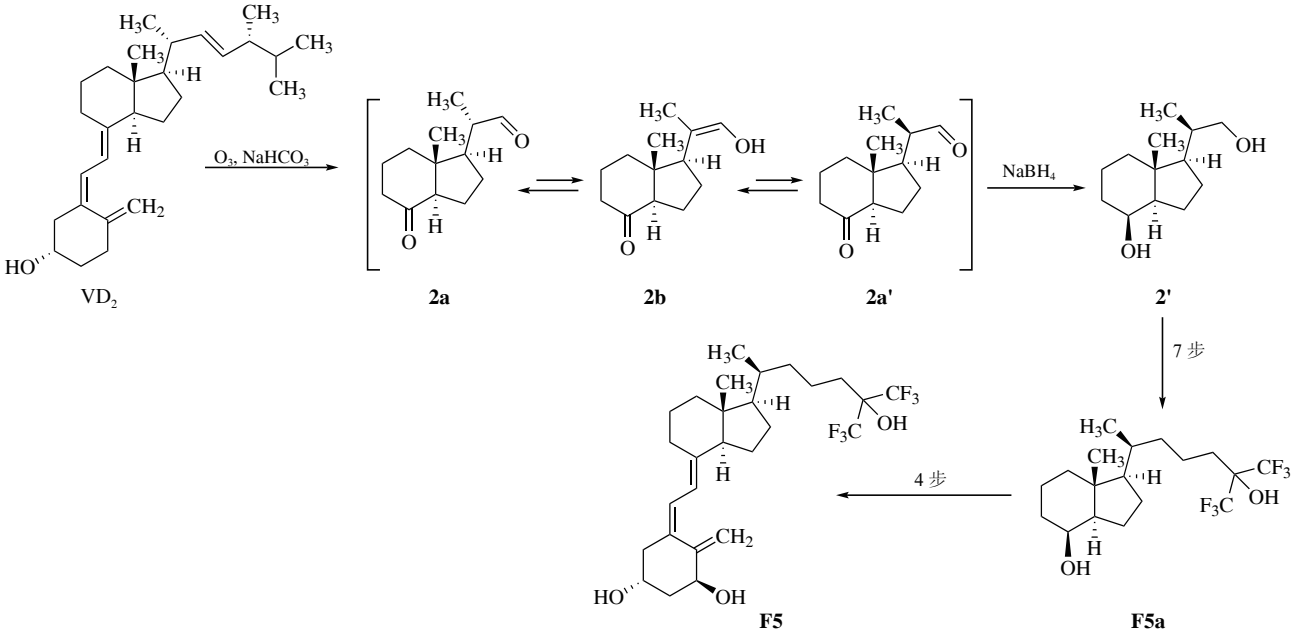


图 7　有关物质 F5 的产生途径

Fig.7　Generation Pathway of Related Substance **F5**

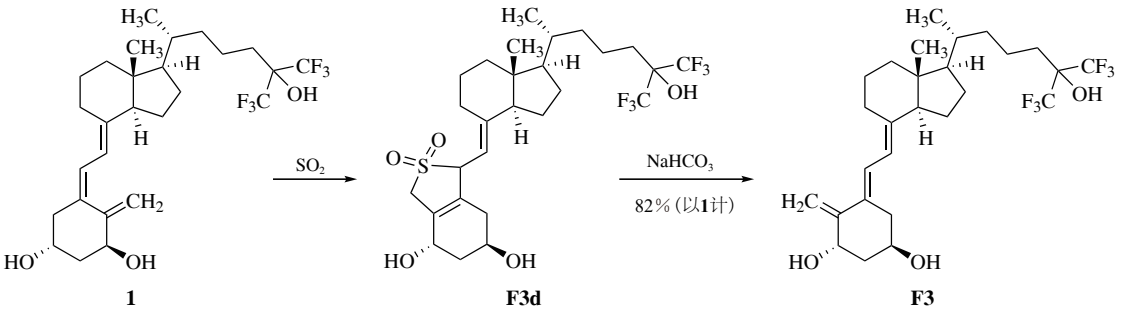


图 8 有关物质 F3 的合成方法

Fig.8 Synthetic Method for Related Substance **F3**

氟甲基-3-庚烯-2-醇（**15**），脱叔丁基二甲硅基保护得到 **F2a**。**F2a** 经重铬酸吡啶鎓（pyridinium dichromate，PDC）氧化，使环上的羟基转变为羰基，得（1*R*,3a*R*,7a*R*）-1-[（2*R*,4*E*）-7,7,7-三氟-6-羟基-6-三氟甲基-4-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮（**F2b**）。**F2b** 经三乙基硅烷基（triethylsilane，TES）保护侧链羟基，得到（1*R*,3a*R*,7a*R*）-1-[（2*R*,4*E*）-7,7,7-三氟-6-三乙基硅氧基-6-三氟甲基-4-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮（**F2c**）。**F2c** 与 **12** 发生 Wittig-Honer 偶联反应，得到（1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*,23*E*）-26,26,26,27,27,27-六氟-1,3-二（叔丁基二甲硅氧基）-25-三乙基硅氧基-9,10-开环胆甾-5,7,10（19），23-四烯（**F2d**），最后脱保护基得到 **F2**。总收率 67.9%（以 **14** 计），纯度 99.0%。

F4 的合成如图 10 所示。**10** 在甲醇钠碱性溶液中反应得到 **10'**，**10'** 的侧链羟基以 TES 保护得到 **11'**，**11'** 与 **12** 发生 Wittig-Honer 偶联反应得到（1*S*,3*R*,14*R*,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-开环胆甾-5,7,10（19）-三烯（**13'**），**13'** 脱保护基得到 **F4**。总收率 22.5%（以 **10** 计），纯度 98.2%。

F5 的合成如图 11 所示。化合物 **4** 经 PDC 氧化得到（*S*）-2-[（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4-（叔丁基二甲硅氧基）-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]丙醛（**4a**）。**4a**

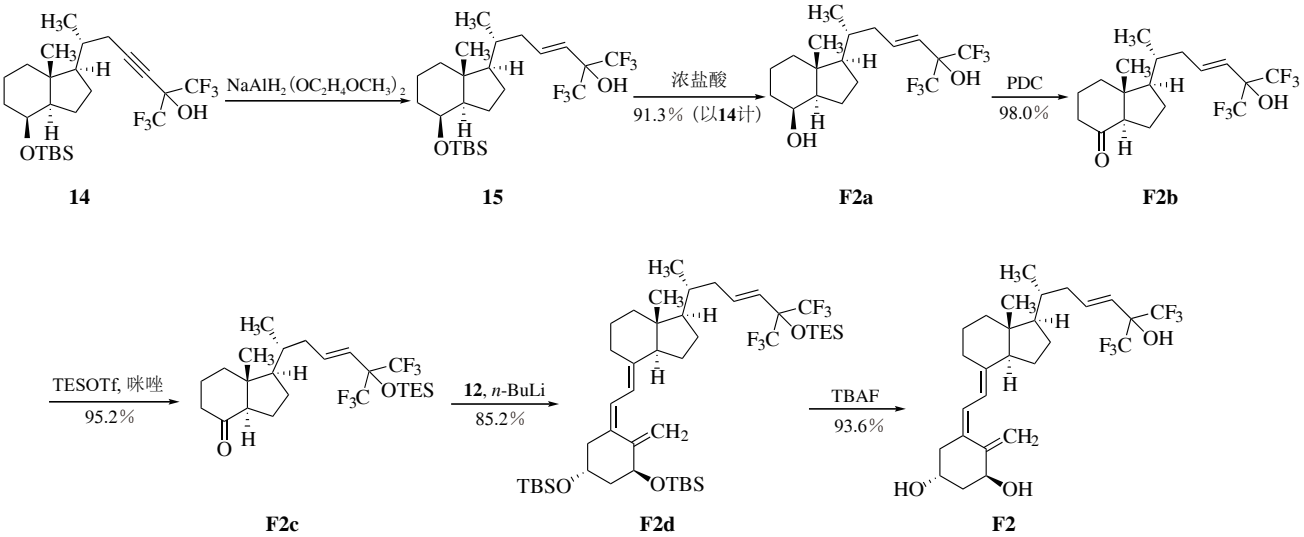


图 9 有关物质 F2 的合成方法

Fig.9 Synthetic Method for Related Substance **F2**

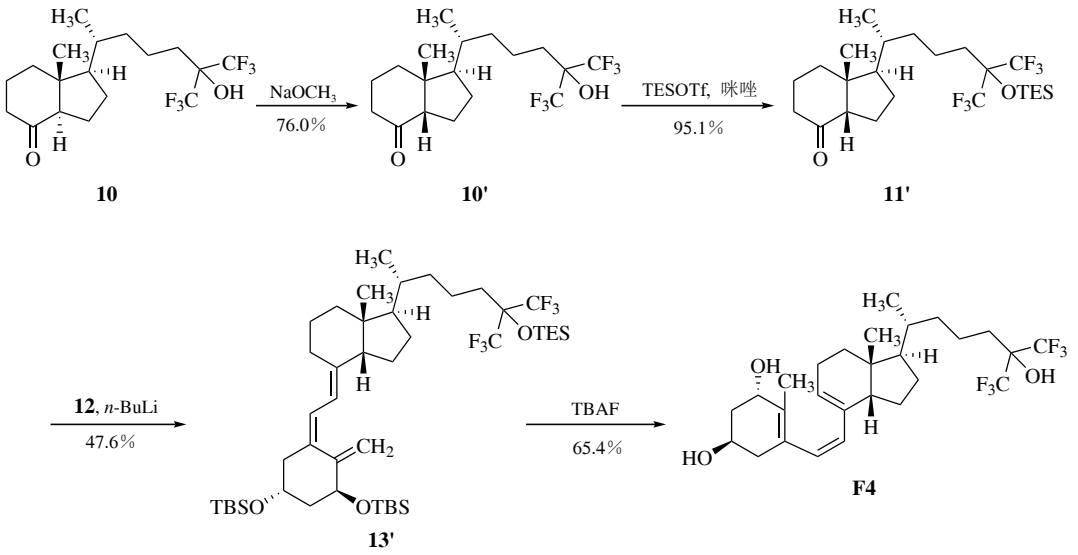


图 10　有关物质 F4 的合成方法

Fig.10　Synthetic Method for Related Substance **F4**

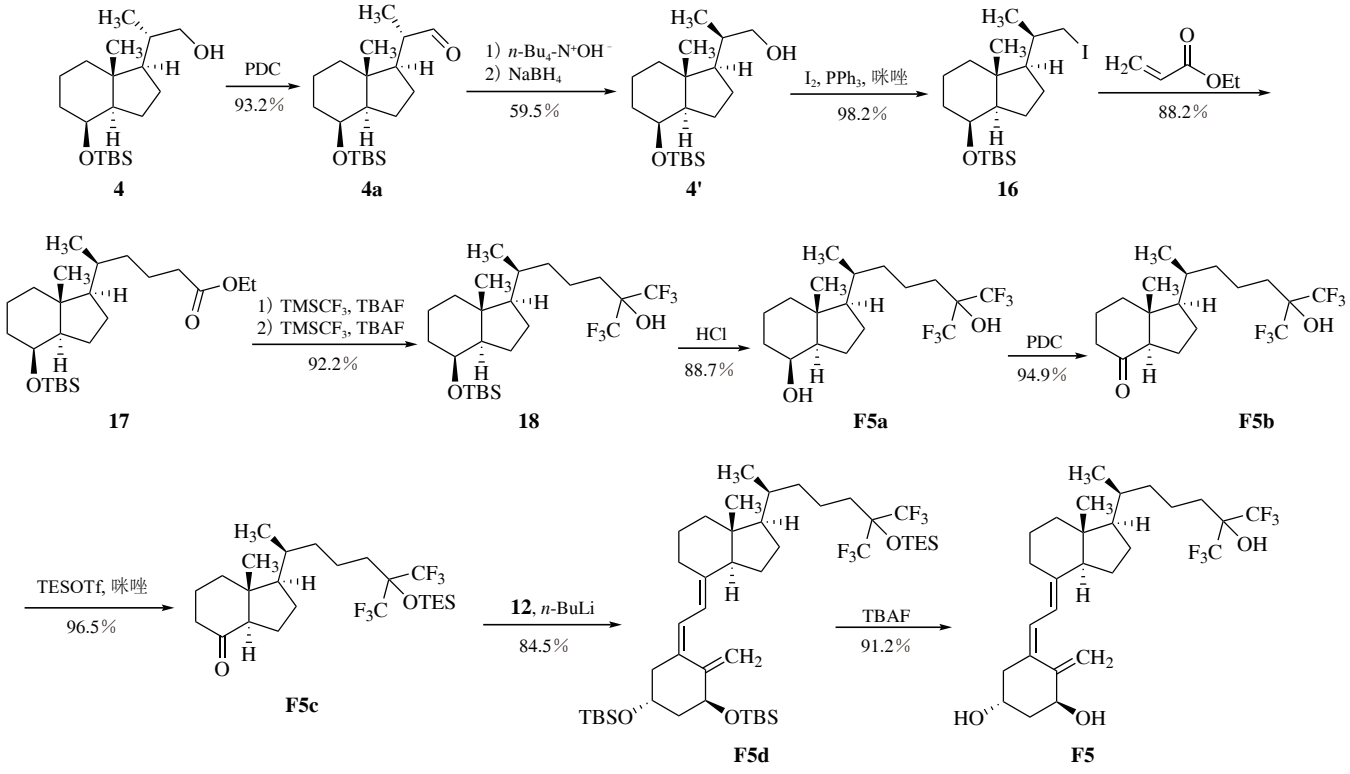


图 11　有关物质 F5 的合成方法

Fig.11　Synthetic Method of Related Substance **F5**

先与四丁基氢氧化铵反应，后经硼氢化钠还原得到(*R*)-2-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-(叔丁基二甲硅氧基)-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]丙-1-醇(**4'**)[14]。**4'**在三苯基膦、咪唑和碘存在下侧链羟基发生碘化，得到(*R*)-2-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-(叔丁基二甲硅氧基)-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]-1-碘丙烷(**16**)。**16**与丙烯酸乙酯反应得到(5*S*)-5-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]-己酸乙酯(**17**)。**17**与$TMSCF_3$在四丁基氟化铵(tetrabutylammonium fluoride，TBAF)存在下发生亲核三氟甲基化反应，依次引入2个三氟甲基，得到(6*S*)-6-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]-1,1,1-三氟-2-三氟甲基-2-庚醇(**18**)。**18**在盐酸作用下脱除环上的保护基得到**F5a**，**F5a**经PDC氧化环上的羟基，得到(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*S*)-7,7,7-三氟-6-羟基-6-三氟甲基庚-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮(**F5b**)，再用TES保护侧链羟基得到(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*S*)-7,7,7-三氟-6-三乙基硅氧基-6-三氟甲基庚-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮(**F5c**)。**F5c**与**12**发生Wittig-Honer偶联反应，得到(1*S*,3*R*,14*S*,20*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-1,3-二(叔丁基二甲硅氧基)-25-(三乙基硅氧基)-9,10-开环胆甾-5,7,10(19)-三烯(**F5d**)。最后，**F5d**脱保护基得到**F5**[15]。总收率27.7%(以**4**计)，纯度98.7%。

F6的合成方法如图12所示。**8**在四氯化碳中与三苯基膦共热，发生消除反应得到(6*R*)-6-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]-1,1,1-三氟-2-三氟甲基-2-庚烯(**19**)，**19**脱保护得到**F6a**。**F6a**经PDC氧化得到(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*R*)-7,7,7-三氟-6-三氟甲基-5-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮(**F6b**)，**F6b**与**12**发生Wittig-Honer偶联反应得到(1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-1,3-二(叔丁基二甲硅氧基)-9,10-开环胆甾-5,7,10(19),24-四烯(**F6c**)，**F6c**脱保护基得到**F6**[16]。总收率46.3%(以**8**计)，纯度98.6%。

实验部分

(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-[(2*R*,4*E*)-7,7,7-三氟-6-羟基-6-三氟甲基-4-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-醇(F2a)

将**14**(参考中国专利[13]自制，5.0 g，10.0 mmol)和无水THF(100 mL)加至250 mL反应瓶中，降温

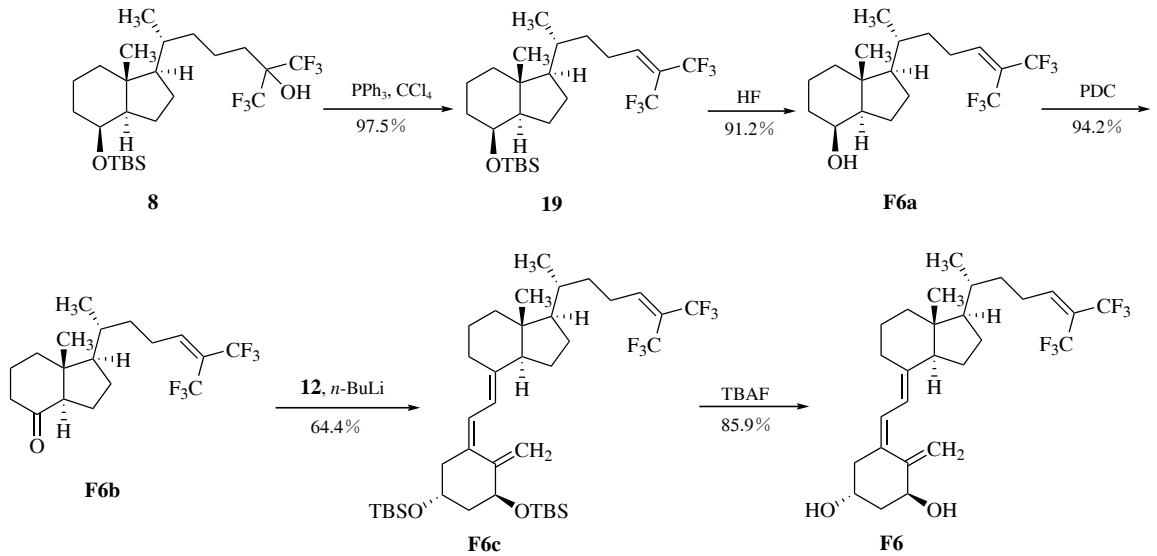


图12 有关物质F6的合成方法

Fig.12 Synthetic Method of Related Substance **F6**

至 －5 ～ 0 ℃，氮气保护下滴加 70% 双 (2- 甲氧基乙氧基）氢化铝钠的甲苯溶液 (22 mL，78.5 mmol)，滴毕，升温至 25 ～ 30 ℃反应 3 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液降温至 －5 ～ 0 ℃，缓慢滴加饱和氯化铵水溶液 (10 mL)，淬灭反应。再加入乙酸乙酯 (100 mL) 和纯化水 (100 mL) 稀释，搅拌后静置分层，水相用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有机相合并后，经无水硫酸镁干燥、抽滤，滤液于 25 ～ 35 ℃减压浓缩至干，得淡黄色油状物粗品 **15**(4.9 g)。

将 **15**(4.9 g)、THF(50 mL) 和甲醇 (100 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，加入 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。反应液中加入 DCM(250 mL)，用饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 8，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、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)] 分离，得白色固体 **F2a**(3.5 g，2 步 91.3%)。mp 105.4 ～ 106.7 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.35 ～ 6.28(m, 1H), 5.58(d, *J*=15.1 Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 2.83(s, 1H), 2.29(m, 1H), 1.92 ～ 1.97(m, 2H), 1.77 ～ 1.89(m, 3H), 1.53 ～ 1.59(m, 2H), 1.42 ～ 1.51(m, 3H), 1.28 ～ 1.35(m, 2H), 1.23(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 1.16(td, *J*=3.4、13.2 Hz, 1H), 1.09(q, *J*=9.7 Hz, 1H), 0.94(s, 3H), 0.90(d, *J*=6.7 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$) δ: 136.91, 128.50, 123.32, 121.30, 75.05, 70.04, 55.83, 54.45, 41.96, 39.20, 38.71, 36.24, 34.95, 26.04, 24.09, 19.51, 18.05, 12.20。MS-ESI(*m*/*z*): 411.12[M+Na]$^+$。

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*R*,4*E*)-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基 -4- 庚烯 -2- 基]-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮 (F2b)

将 **F2a**(3.0 g，7.7 mmol) 和 DCM(60 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，加入 PDC(8.7 g，23.1 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，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。反应液抽滤（硅藻土助滤)，所得褐色溶液于 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)] 分离，得白色固体 **F2b**(2.9 g，98.0%)。mp 101.9 ～ 103.2 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.25 ～ 6.30(m, 1H), 5.61(d, *J*=15.5 Hz, 1H), 3.10(s, 1H), 2.44 ～ 2.47(dd, *J*=7.5、11.8 Hz, 1H), 2.28 ～ 2.33(m, 2H), 2.20 ～ 2.25(m, 1H), 2.09 ～ 2.11(m, 1H), 1.96 ～ 2.05(m, 2H), 1.86 ～ 1.95(m, 2H), 1.73 ～ 1.80(m, 1H), 1.52 ～ 1.61(m, 3H), 1.42 ～ 1.47(q, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.33 ～ 1.39(m, 1H), 0.97(d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.66(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$) δ: 211.92, 137.94, 123.20, 121.38, 119.20, 75.88, 61.86, 56.10, 49.88, 40.91, 38.87, 38.84, 35.39, 27.45, 24.01, 19.10, 18.64, 12.52。MS-ESI(*m*/*z*): 409.17[M+Na]$^+$。

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*R*,4*E*)-7,7,7- 三氟 -6- 三乙基硅氧基 -6- 三氟甲基 -4- 庚烯 -2- 基]-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮 (F2c)

将化合物 **F2b**(2.5 g，6.5 mmol)、咪唑 (2.6 g，38.2 mmol) 和 DCM(50 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，降温至 0 ～ 10 ℃，氮气保护下加入三乙基硅基三氟甲磺酸酯 (6.9 g，26.1 mmol，上海麦克林生化科技股份有限公司)，升温至 25 ～ 35 ℃搅拌反应 8 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 20 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液降温至 0 ～ 10 ℃，加入 5% 盐酸 (50 mL) 淬灭反应，静置分层，有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL)、水 (50 mL) 和饱和氯化钠溶液 (50 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 100 ∶ 1)] 分离，得无色油状物 **F2c**(3.1 g，95.2%)。

(1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*,23*E*)-26,26,26,27,27,27- 六氟 -1,3- 二（叔丁基二甲硅氧基）-25- 三乙基硅氧基 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10(19),23- 四烯 (F2d)

将 **12**(3.8 g，6.5 mmol) 和无水 THF(55 mL) 加至 100 mL 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 (4.0 mL，

6.5 mmol)，加入含 **F2c**(2.5 g，5.0 mmol) 的无水 THF(10 mL) 溶液，于 －80 ～ －70 ℃搅拌反应 2 h，再升温至 －40 ℃搅拌反应 1 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液中加入水 (50 mL) 淬灭反应，室温下加入乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有机相合并后依次用水 (50 mL) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤，经无水硫酸镁干燥、抽滤，滤液于 25 ～ 35 ℃减压浓缩。所得浓缩物经硅胶柱色谱 [洗脱剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 150 ∶ 1)] 分离，得无色胶状物 **F2d**(3.7 g，85.2%)。

(1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*,23*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-9,10-开环胆甾-5,7,10(19),23-四烯-1,3,25-三醇 (F2)

将化合物 **F2d**(3.0 g，3.5 mmol)、无水 THF(30 mL) 和 1.0 mol/L TBAF（上海阿拉丁生化科技股份有限公司）的 THF 溶液 (18 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，氮气保护下于 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 (30 mL)，依次用水 (25 mL) 和饱和氯化钠溶液 (25 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)] 分离，得白色固体 **F2**(1.7 g，93.6%)。纯度 99.0% [HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Pack ODS-AM 反相色谱柱 (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。**F2** 相较于 **1** 的相对保留时间为 0.91]。mp 139.6 ～ 141.1 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.39(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 6.30(m, 1H), 6.03(d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.59(d, *J*=15.5 Hz, 1H), 5.33(s, 1H), 5.00(s, 1H), 4.45(m, 1H), 4.25(m, 1H), 3.24(s, 1H), 2.84(m, 1H), 2.62(dd, *J*=3.3、13.4 Hz, 1H), 2.28 ～ 2.33(m, 2H), 1.87 ～ 2.03(m, 6H), 1.67 ～ 1.72(m, 3H), 1.47 ～ 1.53(m, 3H), 1.25 ～ 1.32(m, 4H), 0.97(m, 1H), 0.93(d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.56(s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.62, 142.92, 138.37, 132.99, 124.98, 123.34, 121.39, 118.96, 117.16, 111.87, 75.86, 70.94, 66.86, 56.25, 56.01, 45.98, 45.26, 42.86, 40.29, 39.01, 35.98, 29.02, 27.60, 23.52, 22.32, 18.75, 12.00。MS-ESI(*m/z*): 545.37[M+Na]$^+$。

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

将化合物 **10**(5.0 g，12.9 mmol)、甲醇 (50 mL) 和甲醇钠 (3.5 g，64.4 mmol) 加至 100 mL 反应瓶中，于 35 ～ 40 ℃搅拌反应 12 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液中加入 DCM(100 mL)，用 5% 盐酸将水相调至 pH 7 ～ 8；有机相用纯化水 (50 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 10 ∶ 1)] 分离，得白色固体 **10'**(3.8 g，76.0%)。mp 103.7 ～ 104.9 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.92(s, 1H), 2.27～2.37(m, 3H), 2.14～2.19(m, 1H), 1.81 ～ 1.94(m, 5H), 1.75 ～ 1.77(m, 2H), 1.59 ～ 1.63(m, 3H), 1.27 ～ 1.46(m, 5H), 1.05(s, 3H), 0.93(d, *J*=6.7Hz, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 213.77, 124.14, 122.25, 76.23, 61.34, 50.45, 48.76, 40.19, 36.44, 35.86, 34.27, 30.69, 27.85, 23.04, 21.27, 20.74, 18.96, 18.92。MS-ESI(*m/z*): 411.17[M+Na]$^+$。

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

按照 **F2c** 的合成方法，更换 **10'**(3.5 g, 9.0 mmol) 参与反应，得无色油状物 **11'**(4.3 g，95.1%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.26 ～ 2.37(m, 3H), 2.15 ～ 2.19(m, 1H), 1.83 ～ 1.94(m, 4H), 1.73 ～ 1.77(m, 3H), 1.56～1.60(m, 1H), 1.41～1.45(m, 1H), 1.28～1.37(m, 4H), 1.05(s, 3H), 0.99 ～ 1.03(m, 1H), 0.96(t, *J*=10.1 Hz, 9H), 0.92(d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.66 ～ 0.70(q, *J*=7.9 Hz, 6H), 0.53～0.58(m, 1H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 211.89, 124.15, 122.29, 78.62, 61.96, 56.55, 49.90, 40.97, 39.00, 36.17, 35.41, 32.83, 27.56, 24.05, 19.09, 18.89, 18.66, 12.49, 6.60, 6.50, 5.86, 5.83。MS-

ESI(*m*/*z*): 525.35[M+Na]$^+$。

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

按照 **F2d** 的合成方法，更换 **11'**(4.0 g，8.0 mmol)参与反应，得无色胶状物 **13'**(3.3 g，47.6%)。

(1*S*,3*R*,14*S*,5*E*,6*Z*,8*Z*)-26,26,26,27,27,27-六氟-9,10-开环胆甾-5(10),6,8(9)-三烯-1,3,25-三醇(F4)

按照 **F2** 的合成方法，更换 **13'**(3.0 g，3.5 mmol)参与反应，得类白色固体 **F4**(1.2 g，65.4%)。纯度 98.2%(HPLC 归一化法，条件同化合物 **F2**。**F4** 相较于 **1** 的相对保留时间为 0.95)。mp 70.4 ～ 71.8 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.92(d, *J*=11.8 Hz, 1H), 5.80(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.98(m, 1H), 4.39(m, 1H), 3.10(s, 1H), 2.61 ～ 2.66(m, 2H), 2.30 ～ 2.58(m, 3H), 1.98 ～ 2.03(m, 4H), 1.82 ～ 1.87(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.65 ～ 1.69(m, 3H), 1.56 ～ 1.60(m, 3H), 1.46 ～ 1.54(m, 2H), 1.25 ～ 1.31(m, 2H), 1.12 ～ 1.21(m, 2H), 0.98(d, *J*=5.9 Hz, 3H), 0.95(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.67, 143.22, 132.96, 125.15, 124.27, 122.38, 117.19, 111.96, 76.37, 70.99, 66.82, 56.31, 56.21, 45.83, 45.13, 42.71, 40.38, 36.18, 35.83, 30.75, 29.17, 27.75, 23.68, 22.37, 18.51, 18.31, 12.11。MS-ESI(*m*/*z*): 547.19[M+Na]$^+$。

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

将化合物 **4**(5.0 g, 15.3 mmol)、DCM(100 mL)和 PDC(17.3 g，46.0 mmol)加至 250 mL 反应瓶中，于 30 ～ 35 ℃搅拌反应 3 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯(体积比 5 ∶ 1)]跟踪反应。反应液抽滤(硅藻土助滤)，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 50 ∶ 1)]分离，得无色油状物 **4a**(4.6 g，93.2%)。

将化合物 **4a**(4.5 g，13.9 mmol)、DCM(100 mL)和 40%四丁基氢氧化铵水溶液(20 mL)加至 250 mL 反应瓶中，于 20 ～ 30 ℃搅拌反应 12 h。反应液降温至 0 ℃，加入硼氢化钠(1.1 g，29.1 mmol)，升温至 20 ～ 30 ℃搅拌反应 1 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯(体积比 5 ∶ 1)]跟踪反应。反应液中加入 DCM(200 mL)，用水(100 mL×3)洗涤，经无水硫酸镁干燥、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 30 ∶ 1)]分离，得无色油状物 **4'**(2.7 g，59.5%)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.99(s, 1H), 3.72(dd, *J*=3.5、10.7 Hz, 1H), 3.45(dd, *J*=7.1、10.7 Hz, 1H), 1.76 ～ 1.85(m, 3H), 1.67(d, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.51 ～ 1.62(m, 2H), 1.30 ～ 1.39(m, 4H), 1.09 ～ 1.25(m, 4H), 0.93(d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.92(s, 3H), 0.88(s, 9H), －0.03(s, 6H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$) δ: 69.20, 67.62, 53.11, 52.20, 41.68, 40.08, 38.50, 33.58, 26.51, 25.98, 22.52, 18.28, 17.32, 16.75, 13.53, －5.29, －5.40。MS-ESI(*m*/*z*): 349.28[M+Na]$^+$。

(*R*)-2-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-(叔丁基二甲硅氧基)-7a-甲基八氢-1*H*-茚-1-基]-1-碘丙烷(16)

将三苯基膦(5.0 g，19.1 mmol)、咪唑(2.6 g，38.1 mmol)和 DCM(50 mL)加至 100 mL 反应瓶中，搅拌溶解后降温至 0 ～ 10 ℃，加入碘(4.9 g，19.3 mmol)，再加入 **4'**(2.5 g，7.7 mmol)的 DCM(10 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。反应液依次用 5%硫代硫酸钠水溶液(50 mL)、水(50 mL)和饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥、抽滤，滤液于 25 ～ 35 ℃减压浓缩。所得浓缩物经硅胶柱色谱(洗脱剂：正己烷)纯化，得无色油状物 **16**(3.3 g，98.2%)。

(5*S*)-5-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]己酸乙酯(17)

将活化锌粉(2.7 g，41.3 mmol)、六水合氯化镍(2.4 g，10.1 mmol)、丙烯酸乙酯(4.8 g，47.9 mmol)和吡啶(50 mL)加至 100 mL 反应瓶中，氮气保护下于 60 ～ 70 ℃搅拌 1 h，降温至 30 ～ 40 ℃，滴加 **16**(3.0 g，6.9 mmol)的吡啶(10 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（60 mL），抽滤（硅藻土助滤），所得滤液依次用水（50 mL×2）和饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸镁干燥、抽滤，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）］分离，得无色油状物 **17**（2.5 g，88.2%）。

（6*S*）-6-［（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-4- 叔丁基二甲硅氧基 -7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚基］-1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 -2- 庚醇（18）

将 **17**（2.4 g，5.8 mmol）、1.0 mol/L TBAF 的 THF 溶液（1.2 mL）、$TMSCF_3$（2.5 g，17.6 mmol，上海麦克林生化科技股份有限公司）和正戊烷（20 mL）加至 50 mL 反应瓶中，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 20 ∶ 1）］跟踪反应。将反应溶液倾入水（10 mL）中，淬灭反应，静置分层；有机相经无水硫酸镁干燥、抽滤，滤液于 25 ～ 35 ℃减压浓缩，向剩余物中加入 1.0 mol/L TBAF 的 THF 溶液（10 mL），搅拌 10 min，再加入乙酸乙酯（20 mL），依次用水（20 mL×2）和饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，经无水硫酸镁干燥、抽滤，滤液于 25 ～ 35 ℃浓缩。将剩余物、1.0 mol/L TBAF 的 THF 溶液（1.2 mL）、$TMSCF_3$（2.5 g，17.6 mmol）和正戊烷（20 mL）加至 50 mL 反应瓶中，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 20 ∶ 1）］跟踪反应。将所得反应溶液倾入水（10 mL）中，淬灭反应，静置分层，有机相经无水硫酸镁干燥、抽滤，滤液于 25 ～ 35 ℃减压浓缩，向剩余物中加入 1.0 mol/L TBAF 的 THF 溶液（10 mL），搅拌 10 min，再加入乙酸乙酯（20 mL），依次用水（20 mL×2）和饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，经无水硫酸镁干燥、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 30 ∶ 1）］纯化，得淡黄色油状物 **18**（2.7 g，92.2%）。

（1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*）-1-［（2*S*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基庚 -2- 基］-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 醇（F5a）

按照 **F2a** 的合成方法，更换 **18**（2.6 g，5.2 mmol）参与反应，得白色固体 **F5a**（1.8 g，88.7%）。mp 103.9 ～ 105.5 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 4.08（m, 1H），4.04（s, 1H），1.90 ～ 1.95（m, 2H），1.79 ～ 1.85（m, 4H），1.53 ～ 1.61（m, 3H），1.41 ～ 1.49（m, 6H），1.27 ～ 1.37（m, 2H），1.10 ～ 1.19（m, 3H），0.92（s, 3H），0.85（d, *J*=6.7 Hz, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 124.32, 122.41, 76.24, 69.71, 56.17, 52.57, 41.88, 40.24, 35.47, 34.56, 33.24, 30.99, 27.10, 22.34, 18.57, 17.41, 17.45, 13.78；MS-ESI（*m*/*z*）: 413.28［M+Na］$^+$。

（1*R*,3a*R*,7a*R*）-1-［（2*S*）-7,7,7- 三氟 -6- 羟基 -6- 三氟甲基庚 -2- 基］-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（F5b）

按照 **F2b** 的合成方法，更换 **F5a**（1.5 g, 3.8 mmol）参与反应，得白色固体 **F5b**（1.4 g，94.9%）。mp 95.4 ～ 96.9 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 3.61（s, 1H），2.47（dd, *J*=7.6、11.6 Hz, 1H），2.20 ～ 2.31（m, 2H），2.00 ～ 2.05（m, 2H），1.84 ～ 1.96（m, 4H），1.71 ～ 1.77（m, 2H），1.45 ～ 1.65（m, 6H），1.33 ～ 1.39（m, 1H），1.20 ～ 1.26（m, 1H），0.88（d, *J*=5.9 Hz, 3H），0.64（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 212.47, 124.23, 122.32, 76.23, 61.98, 56.06, 49.96, 40.88, 38.79, 35.69, 34.61, 30.75, 27.14, 24.06, 18.91, 18.49, 18.38, 12.76；MS-ESI（*m*/*z*）: 411.27［M+Na］$^+$。

（1*R*,3a*R*,7a*R*）-1-［（2*S*）-7,7,7- 三氟 -6- 三乙基硅氧基 -6- 三氟甲基庚 -2- 基］-7a- 甲基八氢 -1*H*- 茚 -4- 酮（F5c）

按照 **F2c** 的合成方法，更换 **F5b**（1.3 g，3.3 mmol）参与反应，得淡黄色油状物 **F5c**（1.6 g，96.5%）。

（1*S*,3*R*,14*S*,20*S*,5*Z*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -1,3- 二（叔丁基二甲硅氧基）-25-（三乙基硅氧基）-9,10- 开环胆甾 -5,7,10（19）- 三烯（F5d）

按照 **F2d** 的合成方法，更换 **F5c**（1.5 g, 3.0 mmol）参与反应，得无色胶状物 **F5d**（2.2 g，84.5%）。

（1*S*,3*R*,14*S*,20*S*,5*Z*,7*E*）-26,26,26,27,27,27- 六氟 -9,10- 开环胆甾 -5,7,10（19）- 三烯 -1,3,25- 三醇（F5）

按照 **F2** 的合成方法，更换 **F5d**（2.0 g, 2.3 mmol）参与反应，得白色固体 **F5**（1.1 g，91.2%）。纯度 98.7%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **F2**。**F5** 相对于 **1** 的相对保留时间为 0.89）。mp 112.0 ～ 113.6 ℃。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.39 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 6.03 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.84 (dd, *J*=4.6、12.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J*=3.1、13.3 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J*=6.6、13.4 Hz, 1H), 1.98 ～ 2.04 (m, 2H), 1.89 ～ 1.94 (m, 3H), 1.82 ～ 1.87 (m, 2H), 1.68 ～ 1.71 (m, 2H), 1.53 ～ 1.62 (m, 5H), 1.46 ～ 1.50 (m, 3H), 1.39 ～ 1.44 (m, 1H), 1.28 ～ 1.36 (m, 3H), 1.17 ～ 1.22 (m, 1H), 0.86 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.54 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.55, 143.10, 132.84, 125.03, 124.15, 122.26, 117.05, 111.84, 76.23, 70.85, 66.96, 56.47, 56.38, 45.99, 45.20, 42.81, 40.44, 36.25, 35.93, 30.86, 29.04, 27.55, 23.48, 22.17, 18.76, 18.53, 12.21。MS-ESI (*m*/*z*): 547.37 [M+Na]$^+$。

(6*R*)-6-[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基-7a-甲基八氢-1*H*-茚基]-1,1,1-三氟-2-三氟甲基-2-庚烯 (19)

将 **8** (3.0 g，5.9 mmol)、三苯基膦 (4.6 g，17.5 mmol)、四氯化碳 (6 mL) 和 1,2-二氯乙烷 (60 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，升温至 90 ～ 95 ℃搅拌反应 30 min，TLC [展开剂：正己烷和乙酸乙酯 (体积比 5 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液过滤，滤液于 45 ～ 55 ℃减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱 (洗脱剂：正己烷) 分离，得淡黄色油状物 **19** (2.8 g，97.5%)。

(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-[(2*R*)-7,7,7-三氟-6-三氟甲基-5-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-醇 (F6a)

按照 **F2a** 的合成方法，更换 **19** (2.6 g, 5.3 mmol) 参与反应，得无色油状物 **F6a** (1.8 g，91.2%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.37 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.00 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 1.80 ～ 1.88 (m, 3H), 1.54 ～ 1.59 (m, 2H), 1.43 ～ 1.50 (m, 4H), 1.33 ～ 1.37 (m, 1H), 1.24 ～ 1.29 (m, 3H), 1.13 ～ 1.18 (td, *J*=3.1、13.2 Hz, 1H), 1.07 ～ 1.12 (q, *J*=9.6 Hz, 1H), 0.95 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.05, 121.57, 121.36, 120.36, 69.33, 56.15, 52.60, 41.99, 40.38, 35.22, 34.34, 33.62, 27.17, 25.09, 22.53, 18.27, 17.45, 13.55；MS-ESI (*m*/*z*): 395.19 [M+Na]$^+$。

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(2*R*)-7,7,7-三氟-6-三氟甲基-5-庚烯-2-基]-7a-甲基八氢-1*H*-茚-4-酮 (F6b)

按照 **F2b** 的合成方法，更换 **F6a** (1.6 g，4.3 mmol) 参与反应，得无色油状物 **F6b** (1.5 g，94.2%)。

(1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-1,3-二(叔丁基二甲硅氧基)-9,10-开环胆甾-5,7,10(19),24-四烯 (F6c)

按照 **F2d** 的合成方法，更换 **F6b** (1.4 g，3.8 mmol) 参与反应，得无色胶状物 **F6c** (1.8 g，64.4%)。

(1*S*,3*R*,14*S*,5*Z*,7*E*)-26,26,26,27,27,27-六氟-9,10-开环胆甾-5,7,10(19),24-四烯-1,3-二醇 (F6)

按照 **F2** 的合成方法，更换 **F6c** (1.5 g，2.0 mmol) 参与反应，得白色固体 **F6** (870 mg，85.9%)。纯度 98.6% (HPLC 归一化法，条件同 **F2**。**F6** 相对于 **1** 的相对保留时间为 1.39)。mp 60.8 ～ 61.5 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.67 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.37 ～ 2.40 (dd, *J*=3.7、13.0 Hz, 2H), 2.23 ～ 2.28 (m, 1H), 2.14 ～ 2.18 (dd, *J*=7.3、13.0 Hz, 1H), 1.91 ～ 1.94 (m, 2H), 1.78 ～ 1.82 (m, 2H), 1.70 ～ 1.74 (m, 1H), 1.59 ～ 1.61 (m, 2H), 1.49 ～ 1.54 (m, 3H), 1.38 ～ 1.45 (m, 3H), 1.22 ～ 1.26 (m, 3H), 1.18 ～ 1.20 (m, 2H), 0.91 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.48 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.32, 146.98, 141.29, 139.61, 134.19, 122.06, 121.12, 120.77, 117.04, 110.18, 70.02, 66.58, 55.24, 55.00, 45.01, 44.77, 43.79, 39.53, 35.01, 33.43, 27.80, 26.63, 24.11, 22.42, 21.12, 17.49, 10.95。MS-ESI (*m*/*z*): 529.35 [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] 刘康. 抗骨质疏松药Falecalcitriol[J]. 药学进展, 2002, **26**(1): 63-64.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Lebedev S A, Lopatina E S, Petrov E S, *et al*. Condensation of organic bromides with vinyl compounds catalysed by nickel complexes in the presence of zinc [J]. *J Organomet Chem*, 1988, **344**(2): 253-359.

[6] 马庆童, 刘振玉, 杜武博, 等. 一种用于氟骨化三醇23,24-双键衍生物制备的中间体合成方法: CN202511028620.0 [P]. 2025-11-28.

[7] Sawada D, Kakuda S, Kamimura-Takimoto M, *et al*. Revisiting the 7,8-*cis*-vitamin D_3 derivatives: synthesis, evaluating the biological activity, and study of the binding configuration [J]. *Tetrahedron,* 2016, **72**(22): 2838-2848.

[8] 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.

[9] 孙博, 徐红贵, 文鹏, 等. 度骨化醇的合成[J]. 中国新药杂志, 2009, **18**(13): 1243-1245.

[10] 马庆童, 刘振玉, 刘昭嵘, 等. 一种骨化醇类原料药5,6-*trans*杂质的除杂方法: CN202311118648.4 [P]. 2023-11-28.

[11] 马庆童, 刘昭嵘, 麦超勇, 等. 一系列氟骨化醇CD环相关杂质的制备方法: CN202311140232.2 [P]. 2024-03-12.

[12] Ikeda M, Takahashi K, Dan A, *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.

[13] 魏鹏飞, 常德山. 一种氟骨化醇CD环的制备方法及其应用: CN202110924562.5 [P]. 2022-02-15.

[14] Posner G H, Li Z, White M C, *et al*. 1α,25-Dihydroxyvitamin D_3 analogs featuring aromatic and heteroaromatic rings: design, synthesis, and preliminary biological testing [J]. *J Med Chem*, 1995, **38**(22): 4529-4537.

[15] 马庆童, 麦超勇, 汪泓, 等. 一种氟骨化醇20S异构体的制备方法: CN 202210408150.0 [P]. 2022-08-30.

[16] 马庆童, 邱传龙, 刘光灏, 等. 一种氟骨化醇25-羟基消除化合物的制备方法: CN202311102315.2 [P]. 2023-11-28.

