微纳米碳酸钾催化塞来昔布的绿色合成与优化

冯　娟，付文娜，王经坤，王翠翠，刘守信*
（河北科技大学化学与制药工程学院，河北石家庄 050018）

摘要：文章介绍了一种高效的非甾体抗炎药塞来昔布（**1**）的绿色合成方法。以对甲基苯乙酮（**2**）和三氟乙酸乙酯（**3**）为起始原料，采用“一锅法”，用碳酸钾（98 nm）代替乙醇钠发生 Claisen 缩合反应，然后过滤，滤液不经纯化直接与对肼基苯磺酰胺盐酸盐（**5**）经环合反应，得到目标产物 **1**，总收率 86.8%，HPLC 纯度 99.65%。其中，碱可通过过滤、煅烧回收，且重复利用对收率影响较小。该工艺条件温和、操作简便、反应周期短、成本较低、收率较高，且对环境污染小，适合工业化生产。

关键词：塞来昔布；绿色合成；Claisen 缩合；微纳米碳酸钾；“一锅法”
中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)12-1646-05
引用：冯　娟，付文娜，王经坤，等．微纳米碳酸钾催化塞来昔布的绿色合成与优化［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(12)：1646-1650．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.007

Green Synthesis and Optimization of Celecoxib Catalyzed by Micro-nanometer Potassium Carbonate

FENG Juan, FU Wenna, WANG Jingkun, WANG Cuicui, LIU Shouxin*
(*School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018*)

ABSTRACT: A green and efficient synthetic method of non-steroidal anti-inflammatory drug celecoxib(**1**) was reported in this paper. With *p*-methylacetophenone(**2**) and ethyl trifluoroacetate(**3**) as starting materials, the Claisen condensation was performed with potassium carbonate(98 nm) instead of sodium ethoxide by “one-pot method”. After the Claisen condensation and filtration, the filtrate without purification was cyclized with 4-hydrazinobenzene-1-sulfonamide hydrochloride(**5**) to obtain the target product **1**. The total yield of celecoxib was 86.8% with HPLC purity of 99.65% . The alkali could be recovered by filtration and calcination, and its reuse had little effect on the yield. This green synthetic method has mild conditions, simple operation, short reaction period, good economy, high yield and less environmental pollution, which is suitable for industrial production.

Key Words: celecoxib; green synthesis; Claisen condensation; micro-nanometer potassium carbonate; “one-pot method”

制药工业，尤其是化学原料药的生产，因副反应多、转化率低或条件苛刻，会对环境造成了一定的污染。因此，开发药物的绿色合成工艺受到推崇。在传统工艺中，许多药物及其中间体的合成过程若涉及强碱，为了实现均相反应，通常优先选择使用醇钠。然而，相应的后处理过程冗长，且会产生大量废盐水，对环境造成严重污染。碳酸盐的碱性较弱，腐蚀性小，可在有机溶媒体系中通过非均相发挥碱的作用；同时，在反应结束后还可通过过滤回收。因此，它一方面缩短工艺操作流程、降低污染物排放，另一方面可降低成本。

碳酸盐包括碱金属碳酸盐，如碳酸钾。碱性弱

收稿日期：2024-07-25
基金项目：河北省生物医药联合基金（H2021208008、H2022208007）
作者简介：冯　娟（1980—），女，博士，从事药物设计及化学合成的研究。
通信作者：刘守信（1959—），男，教授，从事药物设计及化学合成、生物催化的研究。
E-mail：chlsx@263.net

是碳酸盐的固有特性，但通过减小粒径或微纳米化可提高碳酸盐在非均相体系下的碱性[1—5]。例如，MEYERS 等[1]将纳米碳酸铯用于 Buchwald-Hartwig 反应合成芳胺，大大减少了碱的用量；李军章等[5]用微纳米碳酸钾高效地完成了活泼亚甲基的 C- 烃基化等反应。这些已报道的案例，不仅操作简单、成本低、污染小，碱还可以回收、再利用。但是，微纳米碳酸钾用于非均相 Claisen 缩合反应，目前尚未见报道。

选择性环氧合酶 -2（cyclooxygenase-2，COX-2）抑制剂塞来昔布（celecoxib，**1**），化学名为 4-［5-（4-甲基苯基）-3-（三氟甲基）吡唑 -1- 基］苯磺酰胺，是目前全球处方量最大的非甾体抗炎药。最初由美国辉瑞公司研发，于 1998 年经 FDA 批准上市，临床上主要用于治疗骨关节炎和类风湿关节炎，缓解急性疼痛。研究[6—8]表明，**1** 不仅具有消炎镇痛作用，还表现出抗肿瘤等多种活性。因此，**1** 的市场前景较好，开发其绿色、经济的合成方法具有重要意义。

目前，在已报道的 **1** 合成方法中[9—19]，最常见的是图 1 所示的合成路线。以对甲基苯乙酮（**2**）和三氟乙酸乙酯（**3**）为起始原料，在乙醇钠催化下经 Claisen 缩合反应，得中间体 4,4,4- 三氟甲基 -1-（4-甲基苯基）-1,3- 丁二酮（**4**）。后 **4** 与对肼基苯磺酰胺盐酸盐（**5**）经环合反应，得目标产物 **1**[15]。该路线的 Claisen 缩合反应大多用乙醇钠催化，易引起 2 种副反应。①化合物 **2** 的自身 Aldol 缩合；②化合物 **3** 的水解。这不仅使原料用量增加、收率降低、分离和纯化难度加大，而且导致后处理工艺冗长，对环境污染也较大。

本研究设计用微纳米碳酸钾代替乙醇钠，在非均相条件下进行 **1** 的合成。本课题组前期[20]在实验室小量合成 **1** 时，仍采用图 1 所示路线。将强碱醇钠替换为粒径 997 ～ 5 360 nm 的碳酸钾进行尝试，最终选定乙腈和正丙醇（体积比 1 ∶ 1）为溶剂，普通碳酸钾（5 360 nm）作为碱，进行化合物 **2**、**3** 和碳酸钾（投料物质的量比值为 1 ∶ 3 ∶ 1.8）的 Claisen 缩合；反应完毕后经简单过滤后，即与 **5** 环合，得目标产物 **1**。总收率 85.5%，纯度 99.64%。其中，**3** 的用量较大，Claisen 缩合反应不仅温度较高（回流 80 ℃左右），且反应时间较长（48 h）[20]。当按原比例逐级放大时，因碳酸钾颗粒较大，在反应溶媒中分散性不良，导致反应时间持续增加、收率显著降低，不适用于工业生产。

1 绿色合成新路线的工艺优化

1.1 微纳米碳酸钾的制备

优化了原有微纳米碳酸钾的制备方法，用湿法研磨代替干法研磨。基于简化溶剂系统的基本原则，并结合 Claisen 缩合反应中采用正丙醇和乙腈混合溶剂的状况，分别选择正丙醇、乙腈以及二者混合溶剂作为研磨溶剂。结果表明，以正丙醇为溶剂制备

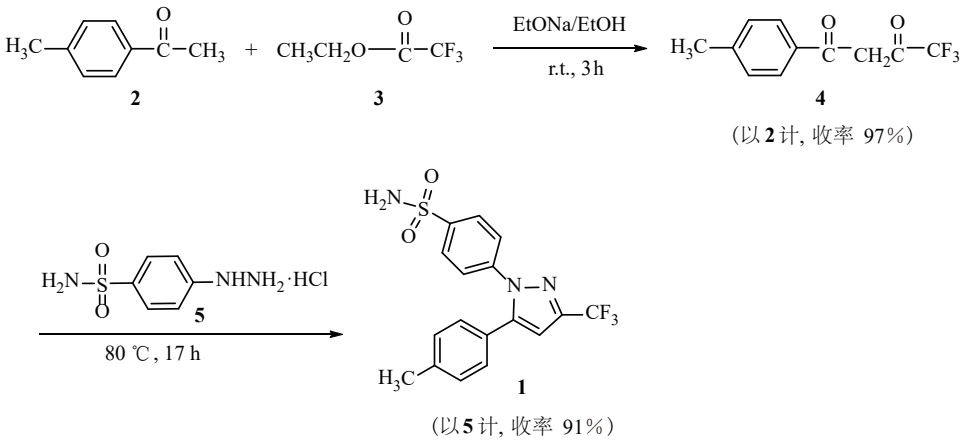


图 1 1 的文献合成路线

Fig.1 The Synthetic Route of **1** in the Literature

微纳米碳酸钾的效率最高（图 2），且研磨 9 h 后，碳酸钾的平均粒径可达到纳米级（98 nm 左右），具体如图 3 所示。

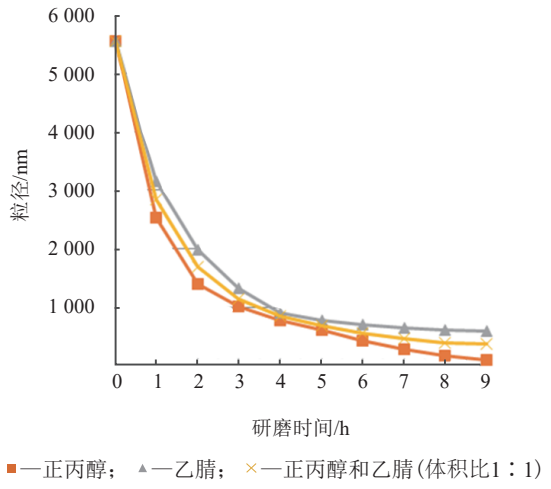


图 2　采用不同溶剂湿法研磨所得碳酸钾的粒径 - 研磨时间关系曲线

Fig.2　Relationship between Particle Size and Grinding Time of Potassium Carbonate Wet Milled with Different Solvents

微纳米碳酸钾在正丙醇中分散良好，且稳定性好，最终采用正丙醇为溶剂进行湿法研磨。研磨完毕后无需除去溶剂，可直接使用。此法可有效避免微纳米碳酸钾经干燥处理后的吸潮和团聚。

1.2　Claisen 缩合反应条件的优化

放大试验中，依次投入原料 **2** 和 **3**、含微纳米碳酸钾的正丙醇悬浮溶液，补加适量的正丙醇与乙腈，进行 Claisen 缩合反应。本项下将探究微纳米碳酸钾粒径、各物料之间比例、反应温度对 Claisen 缩合反应的影响。

①选取 2 140、1 010、604、280 和 98 nm 粒径的碳酸钾，进行筛选试验。将原料 **2**（107.2 g，0.8 mol）、原料 **3**（340 g，2.4 mol）分别和不同粒径的碳酸钾，经加热回流反应、异辛烷重结晶，得产物 **4**。结果显示，随着碳酸钾粒径的减小，反应收率提高。当采用 98 nm 的碳酸钾时，反应完成时间最短（4 h），收率最高（78%）。

②确定选用 98 nm 的碳酸钾后，在各原料用量与试验①相同的情况下筛选反应温度。选取 20、35、50、65 ℃以及回流温度进行反应。结果显示，随着反应温度的升高，转化率提升，收率提高；但温度过高（如 65 ℃）时，副反应增加、收率降低。因此，最终选用 50 ℃。

③在确定选用 98 nm 的碳酸钾、反应温度 50 ℃的基础上，其他条件不变，改变 **3** 的用量，筛选原料 **3** 和 **2** 的投料比。结果显示，1.1 当量的原料 **3** 已足够反应所需。

综上所述，选用 98 nm 碳酸钾作为碱，原料 **2**、原料 **3** 和碳酸钾的投料物质的量比例为 1 ∶ 1.1 ∶ 1.8，于 50 ℃下进行 Claisen 缩合反应 5 h，较为理想，收率达 90%。

1.3　“一锅法”制备 **1** 的工艺优化

Claisen 缩合反应的后处理需要洗涤、重结晶等提纯步骤，不仅降低了反应收率、延长了生产

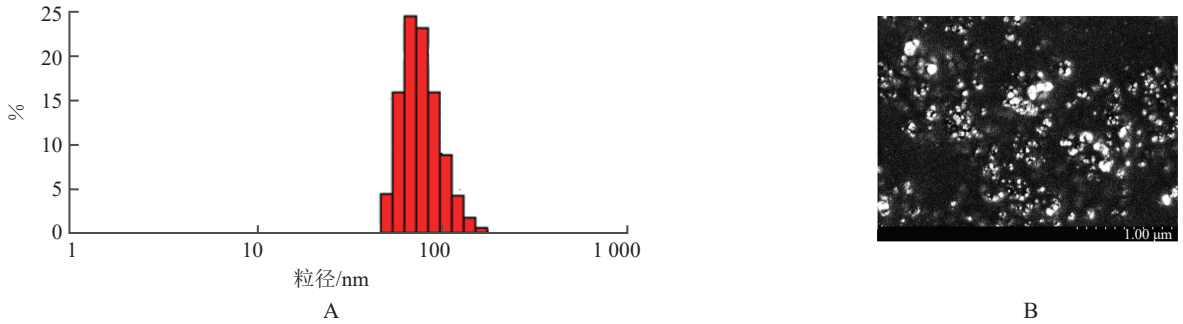


图 3　在正丙醇中湿法研磨 9 h 的碳酸钾的粒度分布（A）和 SEM 照片（B；×20 000）

Fig.3　Particle Size Distribution (A) and SEM Image (B; ×20 000) of Potassium Carbonate Wet Milled in *n*-Propanol for 9 h

周期，还造成水污染。本研究设计“一锅法”制备 **1**（图 4）。

如图 4 中路线①所示，Claisen 缩合反应完全后，反应液经过滤除去碳酸钾与碳酸氢钾混合物后，直接加入 **5** 进行反应。该操作的优势如下：减少中间体 **4** 的纯化过程，简化操作；提供将肼从其盐酸盐 **5** 中置换出来所需的碱量，同时避免过量碱对环合反应的影响，保证后续羰基加成反应的顺利进行。试验结果显示，路线①的收率为 86.8%，较未经过滤的路线②总收率（73.9%）高。

回收试验中，碳酸钾经煅烧回收，可得原添加量的 83.0%。回收的碳酸钾再次投入反应时，**1** 的总收率为 83.2%，无明显降低，显示方案可行。

综上所述，采用“一锅法”，用粒径 98 nm 的碳酸钾催化原料 **2** 和 **3** 的 Claisen 缩合反应，反应液过滤后直接与 **5** 进行环合反应，得目标产物 **1**。总收率 86.8%，纯度 99.65%。该路线中所用的碳酸钾可经过滤、煅烧回收。该工艺条件温和，副反应少，碱可重复使用，分离和纯化的操作简单，污染小，具有重要的工业价值。

实验部分

微纳米碳酸钾

将碳酸钾（200 g）和正丙醇（200 mL）放入干燥的振动研磨机，封闭进料口，开启电源，在室温下振动研磨 9 h。停止研磨，得到微纳米碳酸钾的正丙醇悬浮液，倾出备用。

塞来昔布（1）

将 **2**（108 mL，0.8 mol，上海阿拉丁生化科技有限公司）、**3**（106 mL，0.88 mol，上海阿拉丁生化科技有限公司）、上述微纳米碳酸钾的正丙醇悬浮液、乙腈（1 000 mL）和正丙醇（800 mL）依次加至 5 000 mL 反应瓶中，于 50 ℃搅拌反应 5 h。反应液过滤，滤饼用少许正丙醇（10 mL×3）洗涤，回收洗液。

滤饼在常温下风干后，置马弗炉中于 250 ℃下煅烧 4 h，得到 83%原添加量的无水碳酸钾。经研磨可再次使用。

滤液移至 5 000 mL 反应瓶中，加入 **5**（197 g，0.88 mol，上海阿拉丁生化科技有限公司），加热至 82 ℃回流反应 2.5 h。反应液减压浓缩后，向剩余物中加纯净水（1 600 mL），用乙酸乙酯（400 mL×4）萃取，有机相合并后依次用纯净水（1 600 mL）和饱和氯化钠水溶液（1 600 mL）洗涤。溶液静置分层，有机相减压浓缩至干，得淡黄色固体，用甲醇和水（体积比 1 ∶ 4）的混合溶液（1 200 mL）重结晶后，于 40 ℃减压干燥得白色固体 **1**（264.8 g，86.8%）。mp 156～159 ℃（文献[9]：157～159 ℃）。纯度 99.65%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agela Venusil MP C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 2.7 g/L 磷酸二氢钾溶液（体积比 70 ∶ 30），等度洗脱；柱

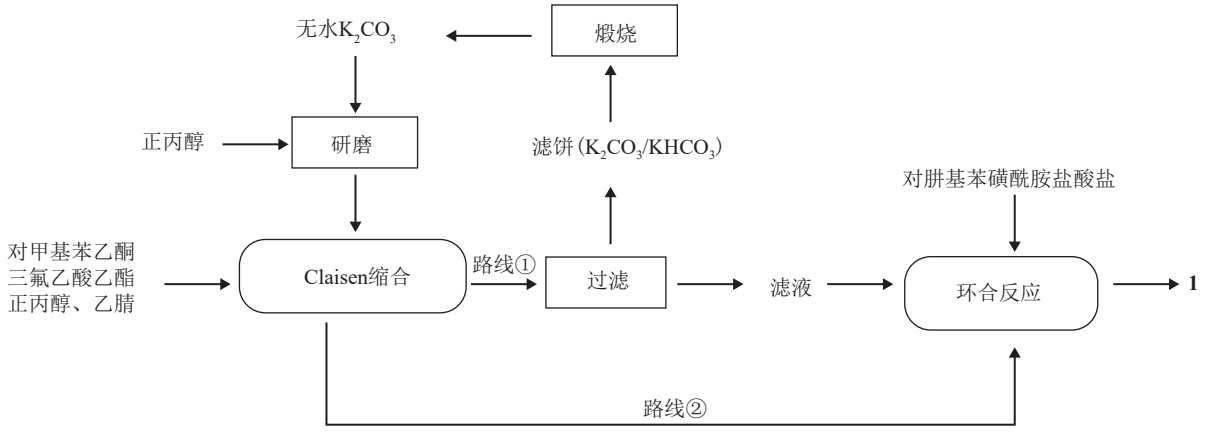


图 4 1 合成工艺的改进

Fig.4 The Improved Synthetic Process of **1**

温 35 ℃；检测波长 254 nm；流速 1.5 mL/min；进样量 20 μL]。^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.47(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.18(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.11(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.74(s, 1H), 4.98(s, 2H), 2.38(s, 3H)；HR-MS(*m*/*z*): 382.083 7[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] MEYERS C, MAES B U, LOONES K T, *et al*. Study of a new rate increasing "base effect" in the palladium-catalyzed amination of aryl iodides[J]. *J Org Chem*, 2004, **69**(18): 6010-6017.

[2] 李军章. 纳米碳酸盐的制备及其化学反应行为的研究[D]. 天津: 河北工业大学硕士学位论文，2013.

[3] LI J Z, FAN S M, SUN X F, *et al*. Nano-K_2CO_3: preparation, characterization and evaluation of reactive activities[J]. *RSC Adv*, 2016, **6**(3): 1865-1869.

[4] XUE H, FAN S M, XU J Z, *et al*. Total synthesis and stereochemistry establishment of tumescenamide A[J]. *Org Chem Front*, 2022, **9**(6): 1675-1679.

[5] 李军章, 刘　敏. 苯基-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙二酸二(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶)酯的合成[J]. 精细化工, 2014, **31**(1): 94-98.

[6] GUERRANT W, KOTA S, TROUTMAN S, *et al*. YAP mediates tumorigenesis in neurofibromatosis type 2 by promoting cell survival and proliferation through a COX-2-EGFR signaling axis[J]. *Cancer Res*, 2016, **76**(12): 3507-3519.

[7] ALSAEGH H, EWEIS H, KAMAL F, *et al*. Celecoxib decrease seizures susceptibility in a rat model of inflammation by inhibiting HMGB1 translocation[J]. *Pharmaceuticals*(Basel), 2021, **14**(4): 380.

[8] LEBEDEVA E S, KUZUBOVA N N, TITOVA O N, *et al*. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on lung inflammation and hypoxia-inducible factor-1 signalling in COPD model[J]. *Eur Respir J*, 2017, **50**: 3926.

[9] PENNING T D, TALLEY J J, BERTENSHAW S R, *et al*. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyaxole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide(SC-58635, celecoxib)[J]. *J Med Chem*, 1997, **40**(9): 1347-1365.

[10] 梅之南, 施　震, 汪细和, 等. COX-2 抑制剂 Celecoxib 的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2000, **31**(10): 433-434.

[11] GAO M Z, WANG M, MILLER K D, *et al*. Synthesis and preliminary in vitro biological evaluation of new carbon-11-labeled celecoxib derivatives as candidate PET tracers for imaging of COX-2 expression in cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, **46**(9): 4760-4767.

[12] ŚWIĄTEK K, JARZYŃSKA G U, PALUSIAK M, *et al*. One-pot synthesis of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles using nitrile imines and mercaptoacetaldehyde as a surrogate of acetylene[J]. *Org Lett*, 2023, **25**(24): 4462-4467.

[13] DAVIES T Q, TILBY M J, SKOLC D, *et al*. Primary sulfonamide synthesis using the sulfinylamine reagent *N*-Sulfinyl-*O*-(*tert*-butyl) hydroxylamine, *t*-BuONSO[J]. *Org Lett*, 2020, **22**(24): 9495-9499.

[14] MURRAY B J, MARSH T G F, YUFIT D S, *et al*. HFO-1234yf as a CF_3-building block: synthesis and chemistry of CF_3-ynones[J]. *Eur J Org Chem*, 2020, **2020**(39): 6236-6244.

[15] SCHOLTZ C, RILEY D L. Improved batch and flow syntheses of the nonsteroidal anti-inflammatory COX-2 inhibitor celecoxib[J]. *React Chem Eng*, 2021, **6**(1): 138-146.

[16] 唐龙骞, 赵彦伟, 孟昭力. COX-2 抑制剂 celecoxib 的合成工艺改进[J]. 中国药物化学杂志, 2003, **13**(1): 44-45.

[17] STHALAM V K, SINGH A K, PABBARAJA S. An integrated continuous flow micro-total ultrafast process system(μ-TUFPS) for the synthesis of celecoxib and other cyclooxygenase inhibitors[J]. *Org Process Res Dev,* 2019, **23**(9): 1892-1899.

[18] LILL A, KLAUS S, HOLGER S. Synthesis of novel dansyl-labeled celecoxib derivatives[J]. *Tetrahedron Lett,* 2013, **54**(49): 6682-6686

[19] 吕苗苗, 陈华宝, 李海泉, 等. 塞来昔布的合成[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2005, **32**(6): 97-98.

[20] 王经坤. 塞来昔布合成工艺的改进及类似物的合成[D]. 石家庄: 河北科技大学硕士学位论文，2014.