

说明书

发明名称: 一种手性磷酸催化剂的合成方法

技术领域

[0001] 本申请涉及化合物合成的技术领域，更具体地说，它涉及一种手性磷酸催化剂的合成方法。

背景技术

[0002] 手性磷酸是一种^{Brønsted}酸类催化剂的一类，其具有双功能催化剂的特点，磷原子上连接的羟基可以提供质子或形成氢键的^{Brønsted}酸位点，也有可以提供孤电子对的P=O的碱性位点，是金属催化剂和手性助剂的良好代替品。

[0003] 手性磷酸常规的合成方法一般以2-萘酚为原料，经过保护基保护，合成过程包括锂卤交换反应、Suzuki偶联反应、Kumada偶联反应和Sonogashira反应，合成基于BINOL骨架的手性磷酸，但锂卤交换反应用到危险的丁基锂，具有一定的危险性，且步骤较多工序繁琐。第二种方法是，通过原料直接经碳氢活化、偶联，即可得到手性磷酸，此方法较为简洁高效，然而催化碳氢活化的过程中用到的金属铱价格特别昂贵，远远高于一般贵金属钯，使合成手性磷酸的成本较高，不利于工业化大规模生产；如果使用金属铑，底物普适性比较差，位阻稍大的底物就会主要得到单边取代的产物。

[0004] 因此，研究出一种工序较少、不经过碳氢活化、适用于工业化大规模生产的手性磷酸催化剂的合成方法具有十分重要的意义。

[0005] 发明内容

[0006] 为了简化合成手性磷酸催化剂的工序、不经过碳氢活化、适用于工业化大规模生产手性磷酸催化剂，本申请提供一种手性磷酸催化剂的合成方法。

[0007] 本申请提供一种手性磷酸催化剂的合成方法，采用如下的技术方案：

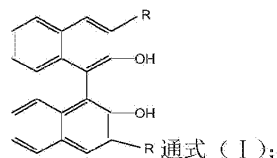
[0008] 一种手性磷酸催化剂的合成方法，包括如下步骤：

[0009] S1、卤化反应，

[0010] 以[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、卤化剂为原料，进行卤化反应，得到中间体I；

[0011] S2、Suzuki偶联反应，

[0012] 以中间体I、硼酸化合物为原料，进行Suzuki偶联反应，得到通式(I)表示的中间体II；



[0013] 通式(I)中，R选自苯甲基、菲基、苯基、叔丁基苯基、三氟甲基苯基、硝基苯基、三异丙基苯基；

[0014] S3、将中间体II经磷酸化反应，得到手性磷酸催化剂粗品；

[0015] S4、将手性磷酸催化剂粗品经硅胶柱层析，洗脱、得到手性磷酸催化剂。

[0016] 通过采用上述技术方案，本申请以商业可得的萘酚和N-氯代丁二酰亚胺为原料，在催化剂的平行筛选作用下，可以选择性的对萘酚引入卤素原子，得到中间产物卤代萘酚；随后将上述的中间产物与硼酸化合物，在钯催化剂的催化下，偶联反应得到通式(I)表示的化合物。上述两步反应也可以免去后处理，合并为一锅反应，实现手性磷酸催化剂的快速、高效合成；最后经磷酸化的得到手性磷酸催化剂，产物收率达到91%以上，纯度可达98-99%。

[0017] 本申请的合成方法在整体的反应过程中不经过碳氢活化反应，因此无需使用昂贵的贵金属催化，使得合成成本大大降低，且减少了反应步骤，使得制备路线简洁高效，同时反应条件温和安全，为工业化大规模制备提供了可靠的依据。

[0018] 可选的，S1、卤化反应的具体步骤为：

[0019] 以[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、卤化剂为原料，在溶剂中，催化剂的催化下，搅拌混合，得到中间体I；

[0020] 其中，[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、卤化剂、催化剂的投料比为1g:(0.45-0.7)g:(0.005-0.03)g。

[0021] 通过采用上述技术方案，当[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、N-氯代丁二酰亚胺、铵盐的投料比处于上述范围内时，可提高手性磷酸催化剂的纯度和收率，收率达到89%以上，纯度达到94%以上。

[0022] 可选的，步骤S1中，催化剂为铵盐。

[0023] 可选的，步骤S1中，卤化剂为N-氯代丁二酰亚胺。

- [0024] 可选的，步骤S1中，[1,1'-联萘]-2,2'-二醇是R型、S型中的一种。
- [0025] 可选的，步骤S2、Suzuki偶联反应的具体步骤为：
- [0026] 以中间体I和硼酸化合物为原料，在钯催化剂的催化下、以 Na_2CO_3 为碱的条件下，在溶剂中，搅拌混合，得到通式(I)表示的中间体II；
- [0027] 其中，中间体I、硼酸化合物、钯催化剂、 Na_2CO_3 的投料比为1:(0.4-0.65)g:(0.005-0.05)g:(0.01-0.05)g。
- [0028] 通过采用上述技术方案，当中间体I、硼酸化合物、钯催化剂、 Na_2CO_3 的投料比处于上述范围内时，配比适当，反应较为充分，手性磷酸催化剂的收率较高、纯度较高。
- [0029] 可选的，步骤S2中，硼酸化合物为芳基硼酸、(4-(菲-9-基)苯基)硼酸、[1,1'-联苯]-4-基硼酸、(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(5'-苯基-[1,1':3,1''-三联苯]-4-基)硼酸、(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸中的一种。
- [0030] 可选的，步骤S2中，溶剂为DMF和水按重量比1:(0.4-0.65)的混合溶液。
- [0031] 通过采用上述技术方案，当DMF和水的重量比处于上述范围内时，中间体I、硼酸化合物的溶解性较好，反应完全，手性磷酸催化剂的收率较高、纯度较高。
- [0032] 综上所述，本申请具有以下有益效果：
- [0033] 1、本申请以萘酚和卤化剂为原料，在催化剂的平行选择下，选择性的对萘酚引入卤素原子，随后经偶联、磷酸化反应得到手性磷酸催化剂，在整体的合成路线中，因不采用碳氢活化而不需使用贵金属催化，降低了反应成本，且卤化、偶联步骤可合并进行，合成路线简洁、高效，且制得的手性磷酸催化剂收率和纯度均较高，可满足工业化大规模生产的需求；
- [0034] 2、本申请通过控制[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、N-氯代丁二酰亚胺、催化剂的投料比，提高了手性磷酸催化剂的收率和纯度，其收率达到89%以上，纯度达到94%以上；
- [0035] 3、本申请通过控制中间体I、硼酸化合物、钯催化剂、 Na_2CO_3 的投料比，保障了手性磷酸催化剂具有较高的收率和纯度。

附图说明

[0036] 图1-7是本申请中实施例2-8中手性磷酸催化剂的核磁共振氢谱；

[0037] 图8-15是本申请中实施例1-8中手性磷酸催化剂的HPLC检测图。

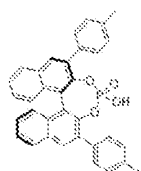
具体实施方式

[0038] 以下结合附图和实施例对本申请作进一步详细说明。

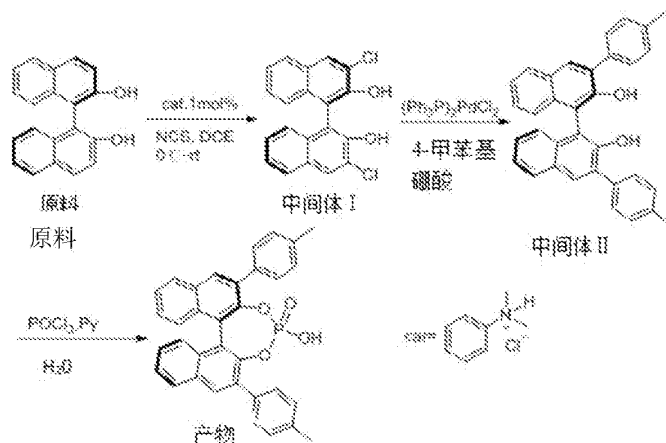
[0039] 实施例

[0040] 实施例1

[0041] 一种手性磷酸催化剂，其结构式为：



[0042] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下：



[0043] 上述反应的具体步骤为：

[0044] S1、在二氯乙烷中加入(R)-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇和N-氯代丁二酰亚胺(NCS)，在N,N-二甲基苄胺盐酸盐的催化作用下，搅拌混合，在20℃下反应1h，得到的中间体I 1.2g， $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ δ 5.55(s, 2H), 7.09(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28 - 7.40(m, 8H), 7.80(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 8.06(s, 2H)；mp 167 - 170℃]， $[\alpha]_{\text{D}}^{25}\text{CHCl}_3=90.3^\circ$ ；

[0045] 其中, (R)-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、NCS、N,N-二甲基苯胺盐酸、溶剂的投料比为1g:0.56g:0.02g:5ml;

[0046] S2、TLC监测反应完全后, 将中间体I经Suzuki偶联反应, 其具体步骤为: 以中间体 I 和芳基硼酸为原料, 在碱性环境中(以 Na_2CO_3 为碱), 以DMF和水按重量比1:0.5的混合溶液为溶剂, 在钯催化剂 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 的催化下, 在90℃下反应6h, 得到中间体 II 1.4g, [^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.00(s,2H),7.91(d,J=8Hz,2H),7.63(d,J=8Hz,4H),7.40-7.36(m,2H),7.33-7.29(m,6H),7.23-7.21(m,2H)5.36(s,2H),2.43(s,6H)], [α] CHCl_3 =-118.23° ;

[0047] 其中, 芳基硼酸为4-甲苯基硼酸;

[0048] 中间体 I 、4-甲苯基硼酸、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 Na_2CO_3 、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml;

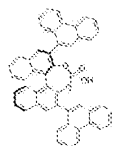
[0049] S3、TLC监测反应完全后, 将中间体 II 经磷酸化反应, 其具体步骤为: 向5ml吡啶溶液中加入1g的中间体 II , 滴加0.82g三氯氧磷, 搅拌混合, 在60℃下反应7h; TLC监测反应完全后, 冷却至25℃, 加入2ml水, 升温到60℃下反应6h; TLC监测反应完全后, 减压浓缩后使用二氯甲烷溶解、5ml的4M盐酸洗涤两次, 减压浓缩得到手性磷酸催化剂粗品1.2g;

[0050] S4、将上述的手性磷酸催化剂粗品采用200目硅胶柱层析, 再用石油醚/乙酸乙酯按体积比1:4的混合溶剂洗脱, 流速为10ml/min, 制得纯品手性磷酸催化剂1.1g, [^1H NMR(400MHz, cdcl_3) δ 8.01(s,1H),7.95(d,J=8.3Hz,1H),7.52(m,3H),7.31(dt,J=18.8,5.5Hz,5H),7.02(d,J=20.5Hz,1H),2.34(s,3H)], HPLC见附图8, [α] DMF =-271.04° , 收率为97%, 纯度为99%;

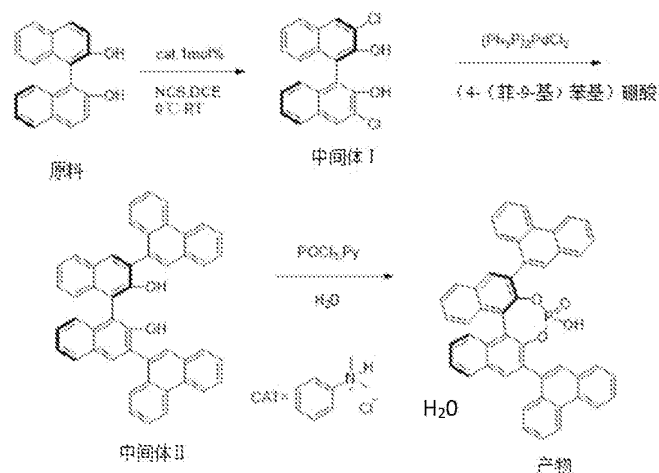
[0051] 其中, TCL展开剂: 石油醚和乙酸乙酯按体积比1:5的混合液。

[0052] 实施例2

[0053] 一种手性磷酸催化剂, 其结构式为:



[0054] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下:



[0055] 上述反应的具体步骤为：

[0056] S1、与实施例1中S1相同；

[0057] S2、TLC监测反应完全后，将中间体I经Suzuki偶联反应，其具体步骤为：以中间体 I 和(4-(菲-9-基)苯基)硼酸为原料，在碱性环境中(以 Na_2CO_3 为碱)，以DMF和水按重量比1:0.4的混合溶液为溶剂，在钯催化剂 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 的催化下，在90℃下反应6h，得到中间体 II 2.1g， $[\alpha]_{\text{CHCl}_3}=63.18^\circ$ ；

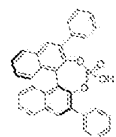
[0058] 其中，中间体 I 、(4-(菲-9-基)苯基)硼酸、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 Na_2CO_3 、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml；

[0059] S3、与实施例1中S3相同，得到手性磷酸催化剂粗品1.22g；

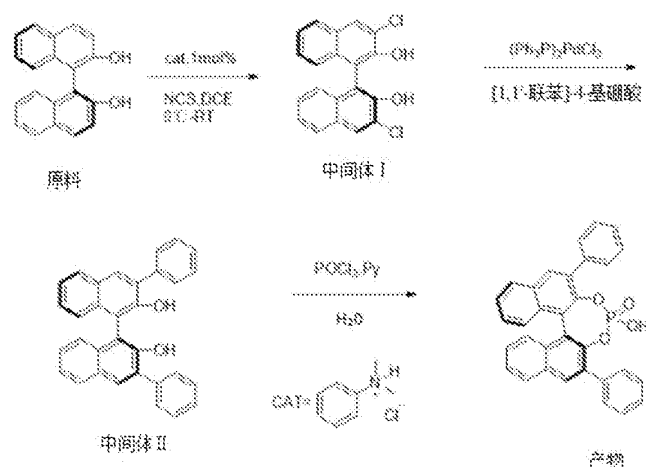
[0060] S4、与实施例1中S4相同，纯品手性磷酸催化剂1.0g，氢谱见附图1，HPLC见附图9， $[\alpha]_{\text{DMSO}}=-45.82^\circ$ ，收率为91%，纯度为98%。

[0061] 实施例3

[0062] 一种手性磷酸催化剂，其结构式为：



[0063] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下：



[0064] 上述反应的具体步骤为：

[0065] S1、与实施例1中S1的区别之处在于，使用等量的(S)-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇代替(R)-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇，得到中间体I 1.2g， ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 8.06(s, 2H), 7.80(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.38(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.28(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.10(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.56(s, 2H), $[\alpha]_{\text{THF}}=-103.86^\circ$ ；

[0066] S2、TLC监测反应完全后，将中间体I经Suzuki偶联反应，其具体步骤为：以中间体I和[1,1'-联苯]-4-基硼酸为原料，在碱性环境中(以 Na_2CO_3 为碱)，以DMF和水按重量比1:0.65的混合溶液为溶剂，在钯催化剂 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 的催化下，在 90°C 下反应6h，得到中间体II 1.4g；

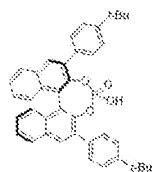
[0067] 其中，中间体I、[1,1'-联苯]-4-基硼酸、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 Na_2CO_3 、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml；

[0068] S3、与实施例1中S3相同，得到手性磷酸催化剂粗品1.37g；

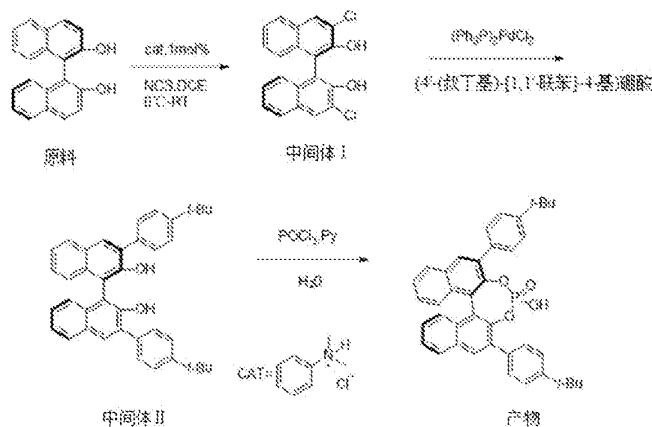
[0069] S4、与实施例1中S4相同，得到纯品手性磷酸催化剂1.1g，氢谱见附图2，HPLC见附图10， $[\alpha]_{\text{CHCl}_3}=257.83^\circ$ ，收率为96%，纯度为98%。

[0070] 实施例4

[0071] 一种手性磷酸催化剂，其结构式为：



[0072] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下：



[0073] 上述反应的具体步骤为：

[0074] S1、与实施例1中S1相同；

[0075] S2、TLC监测反应完全后，将中间体I经Suzuki偶联反应，其具体步骤为：以中间体 I 和(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸为原料，在碱性环境中(以 Na_2CO_3 为碱)，以DMF和水按重量比1:0.5的混合溶液为溶剂，在钯催化剂 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 的催化下，在90℃下反应6h，得到中间体 II 1.8g， $[\alpha]_{\text{CHCl}_3} = 34.72^\circ$ ；

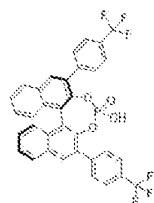
[0076] 其中，中间体 I、(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 Na_2CO_3 、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml；

[0077] S3、与实施例1中S3相同，得到手性磷酸催化剂粗品1.2g；

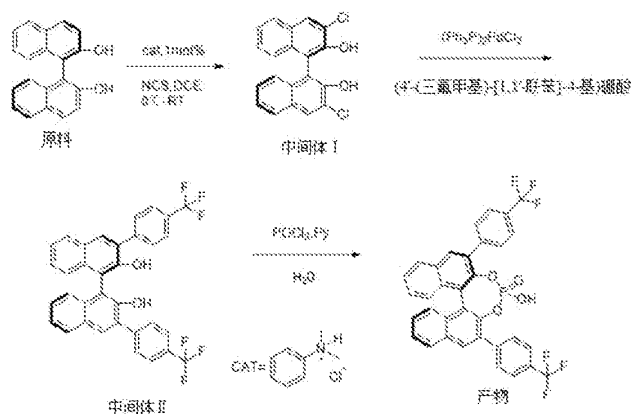
[0078] S4、与实施例1中S4相同，得到纯品手性磷酸催化剂1.05g，氢谱见附图3，HPLC见附图11， $[\alpha]_{\text{CHCl}_3} = -263.16^\circ$ ，收率为94%，纯度为98%。

[0079] 实施例5

[0080] 一种手性磷酸催化剂，其结构式为：



[0081] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下：



[0082] 上述反应的具体步骤为：

[0083] S1、与实施例1中S1相同；

[0084] S2、TLC监测反应完全后，将中间体I经Suzuki偶联反应，其具体步骤为：以中间体 I 和(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸为原料，在碱性环境中(以 Na_2CO_3 为碱)，以DMF和水按重量比1:0.5的混合溶液为溶剂，在钯催化剂 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 的催化下，在90℃下反应6h，得到中间体 II 1.85g， $[\alpha]_{\text{CHCl}_3}=52.42^\circ$ ；

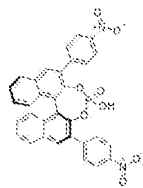
[0085] 其中，中间体 I、(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 Na_2CO_3 、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml；

[0086] S3、与实施例1中S3相同，得到手性磷酸催化剂粗品1.2g；

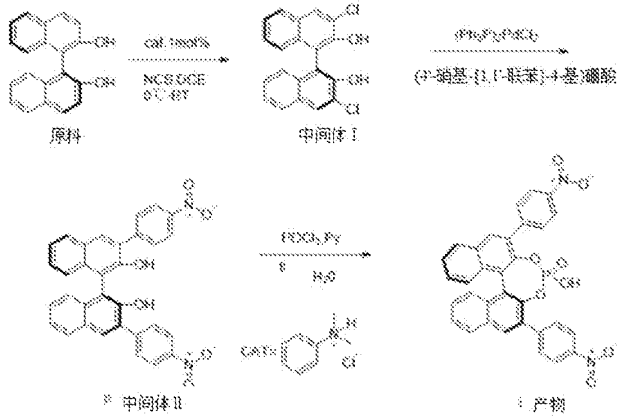
[0087] S4、与实施例1中S4相同，得到纯品手性磷酸催化剂1.05g，氢谱见附图4，HPLC见附图12， $[\alpha]_{\text{DMF}}=-356.04^\circ$ ，收率为97%，纯度为98%。

[0088] 实施例6

[0089] 一种手性磷酸催化剂，其结构式为：



[0090] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下：



[0091] 上述反应的具体步骤为：

[0092] S1、与实施例3中S1相同；

[0093] S2、TLC监测反应完全后，将中间体I经Suzuki偶联反应，其具体步骤为：以中间体 I 和(4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸为原料，在碱性环境中(以Na₂CO₃为碱)，以DMF和水按重量比1:0.5的混合溶液为溶剂，在钯催化剂(Ph₃P)₂PdCl₂的催化下，在90℃下反应6h，得到中间体 II 1.7g，[α]_{DMF}=189.60° ；

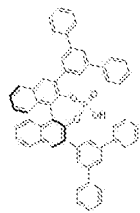
[0094] 其中，中间体 I 、(4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(Ph₃P)₂PdCl₂、Na₂CO₃、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml；

[0095] S3、与实施例1中S3相同，得到手性磷酸催化剂粗品1.21g；

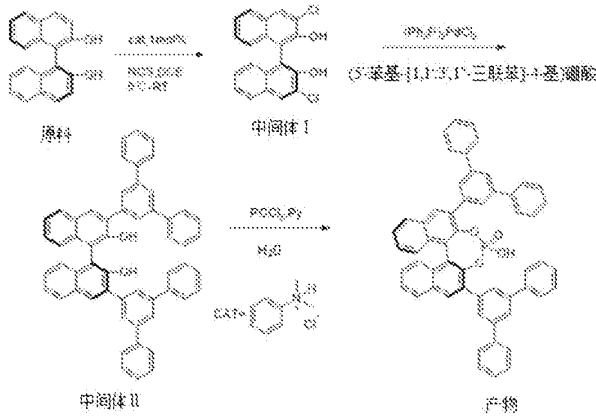
[0096] S4、与实施例1中S4相同，得到纯品手性磷酸催化剂1.06g，氢谱见附图5，HPLC见附图13，[α]_{DMF}=-342.18° ，收率为95 %，纯度为98 %。

[0097] 实施例7

[0098] 一种手性磷酸催化剂，其结构式为：



[0099] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下：



[0100] 上述反应的具体步骤为：

[0101] S1、与实施例3中S1相同；

[0102] S2、TLC监测反应完全后，将中间体I经Suzuki偶联反应，其具体步骤为：以中间体 I 和(5'-苯基-[1,1':3',1'']-三联苯)-4-基)硼酸为原料，在碱性环境中(以Na₂CO₃为碱)，以DMF和水按重量比1:0.5的混合溶液为溶剂，在钯催化剂(Ph₃P)₂PdCl₂的催化下，在90℃下反应6h，得到中间体 II 2.48g，[α]_{DMF}=49.31° ；

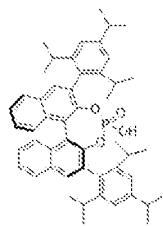
[0103] 其中，中间体 I 、(5'-苯基-[1,1':3',1'']-三联苯)-4-基)硼酸、(Ph₃P)₂PdCl₂、Na₂CO₃、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml；

[0104] S3、与实施例1中S3相同，得到手性磷酸催化剂粗品1.2g；

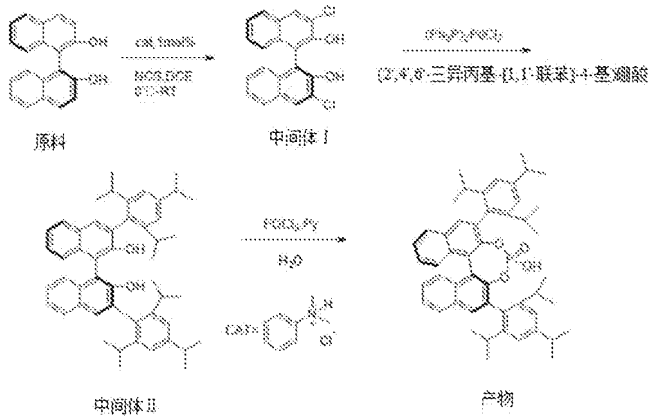
[0105] S4、与实施例1中S4相同，得到纯品手性磷酸催化剂1.04g，氢谱见附图6，HPLC见附图14，[α]_{CHCl₃}=272.34° ，收率为96%，纯度为98%。

[0106] 实施例8

[0107] 一种手性磷酸催化剂，其结构式为：



[0108] 上述手性磷酸催化剂的合成反应如下：



[0109] 上述反应的具体步骤为：

[0110] S1、与实施例3中S1相同；

[0111] S2、TLC监测反应完全后，将中间体I经Suzuki偶联反应，其具体步骤为：以中间体 I 和(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸为原料，在碱性环境中(以Na₂CO₃为碱)，以DMF和水按重量比1:0.5的混合溶液为溶剂，在钯催化剂(Ph₃P)₂PdCl₂的催化下，在90℃下反应6h，得到中间体 II 2.2g，[α]_{tetrahydrofuran} = -84.49° ；

[0112] 其中，中间体 I 、(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(Ph₃P)₂PdCl₂、Na₂CO₃、溶剂的投料比为1g:0.5g:0.04g:0.01g:15ml；

[0113] S3、与实施例1中S3相同，得到手性磷酸催化剂粗品1.2g；

[0114] S4、与实施例1中S4相同，得到纯品手性磷酸催化剂1.04g，氢谱见附图7，HPLC见附图15，[α]_{CHCl₃} = 62.92° ，收率为95%，纯度为98%。

[0115] 实施例9-12

[0116] 一种手性磷酸催化剂，其合成方法与实施例1的区别之处在于，步骤S1中，[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、N-氯代丁二酰亚胺、N,N-二甲基苯胺盐酸的投料比不同，具体如表1所示。

[0117] 表1实施例1、9-12中步骤S1的各组分及其使用量(kg)

项目 组分	实施例 1	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
[1,1'-联萘]-2,2'-二醇 (kg)	1	1	1	1	1
N-氯代丁二酰亚胺 (kg)	0.56	0.45	0.5	0.6	0.7
N,N-二甲基苯胺盐酸 (kg)	0.02	0.005	0.01	0.02	0.03
二氯乙烷 (L)	5	5	5	5	5

[0118] 实施例13

[0119] 一种手性磷酸催化剂，其合成方法与实施例1的区别之处在于，步骤S1中，催化剂的使用情况不同，使用等量的N,N-二乙基苯胺盐酸盐代替N,N-二甲基苯胺盐酸盐。

[0120] 实施例14

[0121] 一种手性磷酸催化剂，其合成方法与实施例1的区别之处在于，步骤S1中，催化剂的使用情况不同，使用等量的三乙胺盐酸盐、N,N-二乙基苯胺盐酸盐按重量比1:1的混合物代替N,N-二甲基苯胺盐酸盐。

[0122] 实施例15-16

[0123] 一种手性磷酸催化剂，其合成方法与实施例1的区别之处在于，步骤S2中，中间体 I 、4-甲基硼酸、(Ph₃P)₂PdCl₂、Na₂CO₃的投料比不同，具体如表2所示。

[0124] 表2实施例1、15-16中步骤S2的各组分及其使用量

项目 组分	实施例 1	实施例 15	实施例 16
中间体 I	1	1	1
4-甲基硼酸	0.5	0.4	0.65
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0.04	0.005	0.05
Na ₂ CO ₃	0.01	0.01	0.05

[0125] 实施例1-16中产物收率和纯度，如表3所示。

[0126] 表3实施例1-16中产物收率、纯度

项目 组分	产物收率(%)	产物纯度(%)
实施例 1	97	99
实施例 2	91	98
实施例 3	96	98
实施例 4	94	98
实施例 5	97	98
实施例 6	95	98
实施例 7	96	98
实施例 8	95	98
实施例 9	93	96

实施例 10	95	98
实施例 11	94	97
实施例 12	92	96
实施例 13	89	94
实施例 14	90	95
实施例 15	89	95
实施例 16	90	95

[0127] 结合实施例1-16以及表3中相应数据，对本申请的手性磷酸催化剂的合成方法做以下说明。

[0128] 本申请的工艺路线为：在催化剂的平行筛选下，对萘酚选择性的引入卤素原子，后进行偶联，随后磷酸化反应即可生成手性磷酸催化剂。因反应过程中不经过碳氢活化而不需使用贵金属催化，大幅度降低了合成成本；且催化和偶联反应可合并进行，步骤少、路线简洁高效，产物手性磷酸催化剂的收率和纯度较高。实施例1-16中产物纯度均在94%以上，最高可达99%；收率均在89%以上，最高为97%，可满足工业化大规模生产的需求。

- [0129] 需要说明的是，在其他实施例中，步骤S1中的溶剂还可采用氯仿，并不对本申请中的手性磷酸催化剂的合成路线产生较大影响，本申请中，仅以溶剂为二氯乙烷为例做简要介绍。
- [0130] 同样的，步骤S2中，溶剂中DMF和水的重量比可在1:(0.4–0.65)的范围内进行选择。
- [0131] 本具体实施例仅仅是对本申请的解释，其并不是对本申请的限制，本领域技术人员在阅读完本说明书后可以根据需要对本实施例做出没有创造性贡献的修改，但只要在本申请的权利要求范围内都受到专利法的保护。

权利要求书

[权利要求 1]

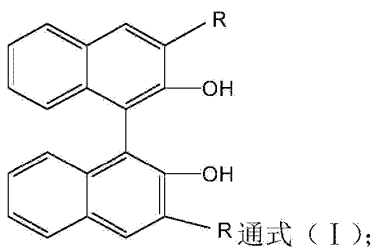
一种手性磷酸催化剂的合成方法，其特征在于，包括如下步骤：

卤化反应，

以[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、卤化剂为原料，进行卤化反应，得到中间体I；

Suzuki偶联反应，

以中间体I、硼酸化合物为原料，进行Suzuki偶联反应，得到通式(I)表示的中间体II；



通式(I)中，R选自苯甲基、菲基、苯基、叔丁基苯基、三氟甲基苯基、硝基苯基、三异丙基苯基；

将中间体II经磷酸化反应，得到手性磷酸催化剂。

[权利要求 2]

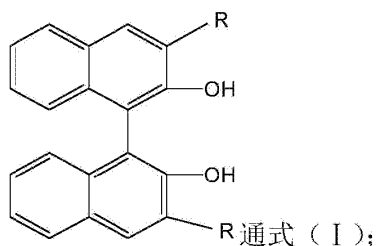
根据权利要求1所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法，其特征在于，包括如下步骤：

S1、卤化反应，

以[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、卤化剂为原料，进行卤化反应，得到中间体I；

S2、Suzuki偶联反应，

以中间体I、硼酸化合物为原料，进行Suzuki偶联反应，得到通式(I)表示的中间体II；



通式(I)中, R选自苯甲基、菲基、苯基、叔丁基苯基、三氟甲基苯基、硝基苯基、三异丙基苯基;

S3、将中间体 II 经磷酸化反应, 得到手性磷酸催化剂粗品;

S4、将手性磷酸催化剂粗品经硅胶柱层析、洗脱, 得到手性磷酸催化剂。

[权利要求 3]

根据权利要求2所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法, 其特征在于: 卤化反应的具体步骤为:

以[1,1'-联萘]-2,2'-二醇、卤化剂为原料, 在溶剂中, 催化剂的催化下, 搅拌混合, 得到中间体I;

其中, [1,1'-联萘]-2,2'-二醇、卤化剂、催化剂的投料比为1g:(0.45-0.7)g:(0.005-0.03)g。

[权利要求 4]

根据权利要求3所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法, 其特征在于: 催化剂为铵盐。

[权利要求 5]

根据权利要求3所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法, 其特征在于: 卤化剂为N-氯代丁二酰亚胺。

[权利要求 6]

根据权利要求3所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法, 其特征在于: [1,1'-联萘]-2,2'-二醇是R型、S型中的一种。

[权利要求 7]

根据权利要求2所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法, 其特征在于: Suzuki偶联反应的具体步骤为:

以中间体I和硼酸化合物为原料, 在钯催化剂的催化下、以 Na_2CO_3 为碱的条件下, 在溶剂中, 搅拌混合, 得到通式(I)表示的中间体 II;

其中，中间体I、硼酸化合物、钯催化剂、 Na_2CO_3 的投料比为1:(0.4–0.65)g:(0.005–0.05)g:(0.01–0.05)g。

[权利要求 8]

根据权利要求7所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法，其特征在于：硼酸化合物为芳基硼酸、(4-(菲-9-基)苯基)硼酸、[1,1'-联苯]-4-基硼酸、(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸、(5'-苯基-[1,1':3,1''-三联苯]-4-基)硼酸、(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-4-基)硼酸中的一种。

[权利要求 9]

根据权利要求7所述的一种手性磷酸催化剂的合成方法，其特征在于：溶剂为DMF和水按重量比1:(0.4–0.65)的混合溶液。