



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |   |
|---------------------|---|
| Title               | Defluorinative Synthesis of Organophosphorus Compounds [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | 游, 震生   |
| Degree Grantor      | 北海道大学   |
| Degree Name         | 博士(理学)  |
| Dissertation Number | 甲第15407号  |
| Issue Date          | 2023-03-23  |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/89619">https://hdl.handle.net/2115/89619</a>   |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>                   |
| Type                | doctoral thesis   |
| File Information    | Zhensheng_YOU_review.pdf, 審査の要旨   |



# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 游 震生

|       |    |     |        |
|-------|----|-----|--------|
| 審査担当者 | 主査 | 教授  | 鈴木 孝紀  |
|       | 副査 | 教授  | 澤村 正也  |
|       | 副査 | 教授  | 大熊 毅   |
|       | 副査 | 教授  | 長谷川 淳也 |
|       | 副査 | 准教授 | 清水 洋平  |

## 学位論文題名

Defluorinative Synthesis of Organophosphorus Compounds  
(有機リン化合物の脱フッ素的合成法)

有機リン化合物は医薬品分子、生体活性物質、化学材料または触媒として広く応用されているため、その合成法に関する研究も古くから注目を集め、多様な手法が開発されてきた。しかし、複雑骨格を有する有機リン化合物の合成は未だに挑戦的である。一方、フッ素には医薬品分子および化学材料の性能を向上させる効果が期待されるため、近年では、数多くの複雑骨格を有する有機フッ素化合物が開発され、市販品として容易に入手できるようになった。フッ化アリールは有機フッ素化合物において広くみられる構造であり、その中の C-F 結合は最も強い共有結合として認識されている。ほとんどの有機化学反応においては不活性であるため、C-F 結合の変換反応を合成後期段階に実施することで複雑骨格を有する有機リン化合物を簡便に合成できる戦略も想定可能である。しかし、安定な C-F 結合の切断が容易ではない。現存手法では電子吸引基または金属錯体によって予め活性化されたフッ化アリールが必要されるため、その応用が限定的である。

本博士論文では、申請者がこれまでに開発してきた、C-F 結合の切断を経由し、不活性なフッ化アリールから様々な有機リン化合物を合成する手法をまとめた。それらの手法は、電子発光材料や P キラルビスホスフィン骨格、または医薬品分子からの派生において有用である。さらに、申請者は実験化学と計算化学の手法を駆使し、反応機構を明らかにした。

第 1 章では、反応機構の類別に従い、これまでに報告された、C-P 結合を構築する手法をまとめ、主に有機リン試薬がそれらの反応における役割について議論している。次に、C-F 結合の官能化手法についても議論している。また、C-F 結合を切断して C-P 結合を構築する反応についてもまとめている。第 1 章の最後では、本博士論文の主要成果をまとめて説明している。

第 2 章は、申請者が開発した第三級アリールホスフィンオキシドを合成する芳香族求核置換反応 ( $S_NAr$ ) についてまとめている。フッ化アリールと第二級ホスフィンオキシドの反応が、塩基存在下で進行し、対応する第三級アリールホスフィンオキシドが良好な収率で得られた。本  $S_NAr$  反応は、電子豊富な p-フルオロアニリン類縁化合物から青色電子発光材料を簡便に合成できた。また、リン上に不斉中心をもつ第二級ホスフィンオキシドから、立体保持的な反応性質を通じて P キラルビスホスフィン骨格の迅速合成を達成した。量子化学計算結果では、独特な求核剤に寄与する  $S_NAr$  反応機構を示唆した。具体的に、有機リン試薬のリン中心は、非共有結合を通じてフッ素脱離基の安定化に働くため、段階的および協奏的な経路が同時に進行することが可能になった。本反応はアンビフィリックな有機リン化合物によって成り立っていることが明らかにされた。

第 3 章では、申請者が開発したニッケル触媒とカリウム tert-ブトキシド (KOtBu) 塩基によるフッ化アリールと亜リン酸ジエステル ( $[HP(O)(OR)_2]$ ) のクロスカップリング反応についてまとめている。この反応は外部配位子を必要とせず、電子不足から電子豊富まで、幅広い電子特性を持つフッ化アリールに良好な反応性を示し、対応する芳香族ホスホン酸ジエステル生成物を与えた。また、医薬品分子から由来する化合物の直接官能化も達成された。興味深いことに、第二級アルキルを有する亜

リン酸ジエステルしか反応性を示していなかった。反応機構研究では、カリウムホスフィットがカリウムカチオンの架け橋によって形成された電子供与性の二座配位子が、ニッケル中心に配位しているような錯体が、反応系中に生成されていることを示唆した。フッ化アリールが前述ニッケル錯体に対する酸化的付加が律速段階となる触媒サイクルが提唱された。Ni(0)-K<sup>+</sup> の協同作用が本反応の鍵であることが分かった。

これを要するに、著者は有機合成における反応設計の新しい指針を示すとともに新たな概念を提供する画期的な成果をあげたものであり、有機合成化学、有機金属化学のみならず錯体化学を含む広い分野に対し貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。